

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 629**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/26** (2006.01) **A61K 31/4025** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61K 31/45** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01) **A61K 31/4523** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 211/76** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/4015** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05708687 .8**

96 Fecha de presentación: **07.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1727794**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE BENCIL(IDEN)-LACTAMA.**

30 Prioridad:  
**17.03.2004 US 553808 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.02.2012**

73 Titular/es:  
**PFIZER PRODUCTS INCORPORATED  
EASTERN POINT ROAD  
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:  
**BRODNEY, Michael, Aaron;  
CARON, Stephane;  
HELAL, Christopher, J.;  
RAGGON, Jeffrey, W.;  
TAO, Yong y  
DO, Nga, M.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 629 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**

Nuevos derivados de bencil(iden)-lactama

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencil(iden)-lactama, a intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina. Los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas selectivos, agonistas inversos y agonistas parciales de los receptores 1 de la serotonina (5-HT<sub>1</sub>), de forma específica, de uno o ambos receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> (antiguamente clasificado como 5-HT<sub>1D</sub>). Estos son útiles en el tratamiento o prevención de depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y otros trastornos para los cuales está indicado un agonista o antagonista de 5-HT<sub>1</sub> y tienen pocas posibilidades de efectos secundarios cardíacos, en particular, de prolongación de QTc.

10 La publicación de patente europea 434 561, publicada el 26 de junio de 1991, se refiere a 1-(1-piperazinil sustituido en 4)-naftalenos sustituidos en 7 con alquil alcoxi e hidroxil. Se hace referencia a los compuestos como agonistas y antagonistas de 5-HT<sub>1</sub> útiles para el tratamiento de migraña, depresión, ansiedad, esquizofrenia, estrés y dolor.

15 La publicación de patente europea 343 050, publicada el 23 de noviembre de 1989, se refiere a 1-(1-piperazinil sustituido en 4)-naftalenos halogenados, sustituidos con metoxi y no sustituidos en 7 como agentes terapéuticos que son ligandos útiles de 5-HT<sub>1A</sub>.

La publicación PCT WO 94/21619, publicada el 29 de septiembre de 1994, se refiere a derivados de naftaleno como agonistas y antagonistas de 5-HT<sub>1</sub>.

20 La publicación PCT WO 96/00720, publicada el 11 de enero de 1996, se refiere a éteres de naftilo como agonistas y antagonistas de 5-HT<sub>1</sub> útiles.

La publicación PCT WO97/36867, publicada el 9 de octubre de 1997 y WO 98/14433, publicada el 9 de abril de 1998, se refiere a derivados de bencil(iden)-lactama relacionados que tienen utilidad como agentes psicoterapéuticos.

25 La publicación de patente europea 701 819, publicada el 20 de marzo de 1996, se refiere al uso de agonistas y antagonistas de 5-HT<sub>1</sub> en combinación con un inhibidor de la recaptación de 5-HT.

Glennon et al. se refiere a 7-metoxi-1-(1-piperazinil)-naftaleno como un ligando útil de 5-HT<sub>1</sub> en su artículo "5-HT<sub>1D</sub> Serotonin Receptors", *Clinical Drug Res. Dev.*, 22, 25-36 (1991).

30 El artículo de Glennon "Serotonin Receptors: Clinical Implications", *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35-47 (1990), se refiere a los efectos farmacéuticos asociados con receptores de serotonina, incluyendo supresión del apetito, termorregulación, efectos cardiovasculares/hipotensores, sueño, psicosis, ansiedad, depresión, náuseas, emesis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

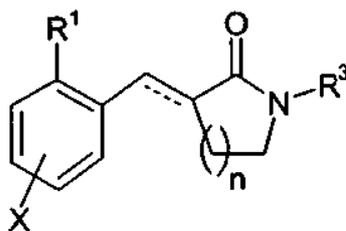
35 La publicación PCT WO 95/31988, publicada el 30 de noviembre de 1995, se refiere al uso de un antagonista de 5-HT<sub>1D</sub> en combinación con un antagonista de 5-HT<sub>1A</sub> para tratar trastornos del SNC tales como depresión, ansiedad generalizada, agorafobia, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de la memoria, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enfermedad de Parkinson, discinesias tardías, trastornos endocrinos tales como hiperprolactinemia, vasospasmos (en particular en la vasculatura cerebral) e hipertensión, trastornos del tracto gastrointestinal en los que se ven involucrados cambios en la motilidad y secreción, así como disfunción sexual.

40 G. Maura et al., *J. Neurochem*, 66 (1), 203-209 (1996), han afirmado que la administración de agonistas selectivos por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> o por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> podrían representar una considerable mejora en el tratamiento de ataxias cerebrales humanas, un síndrome con múltiples aspectos para el cual no hay un tratamiento establecido.

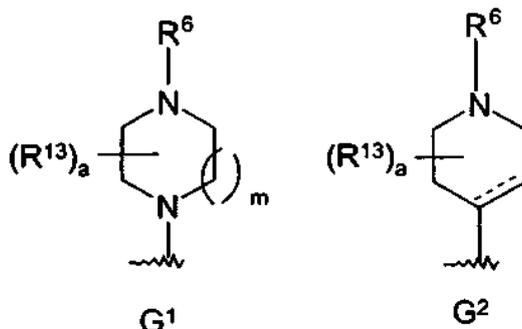
La publicación de patente europea 666 261, publicada el 9 de agosto de 1995, se refiere a derivados de tiazina y tiomorfolina que se reivindica que son útiles para el tratamiento de cataratas.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a bencil(iden)-lactamas de la fórmula I



en la que  $R^1$  es un grupo de la fórmula  $G^1$  o  $G^2$  representada a continuación,



a es cero a ocho;

5 m es uno a tres;

$R^6$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o uno a tres átomos de flúor, o aril(alquilo ( $C_1-C_4$ )) en el que el resto arilo es fenilo, naftilo o heteroaril- $(CH_2)_q$ , en el que el resto heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo y benzoisotiazolilo y q es cero, uno, dos, tres o cuatro y en los que dichos restos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, ciano y  $-SO_t$ alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde t es cero, uno o dos;

15 cada uno de  $R^{13}$  es, de forma independiente, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o un puente alquileno ( $C_1-C_4$ ) desde uno de los átomos de carbono de anillo del anillo de piperazina o piperidina de  $G^1$  o  $G^2$ , respectivamente, hasta el mismo u otro átomo de carbono de anillo o un nitrógeno de anillo de piperazina o piperidina de  $G^1$  o  $G^2$ , respectivamente, que tenga un sitio de unión disponible, o a un átomo de carbono de anillo de  $R^6$ , cuando  $R^6$  tiene una estructura de anillo que tenga un sitio de unión disponible;

X es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_t$ alquilo ( $C_1-C_6$ ) donde t es cero, uno o dos,  $-CO_2R^{10}$  o  $-CONR^{11}R^{12}$ ;

20 cada uno de  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se selecciona, de forma independiente, de hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), fenilo y naftilo, pudiendo estar dicho fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, ciano y  $-SO_t$ alquilo ( $C_1-C_6$ ) donde t es cero, uno o dos; o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroalquilo de 5 a 7 miembros que puede contener de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

25  $R^3$  es vinilo,  $C(=O)R$ , donde R es alquilo  $C_1-C_8$  de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o arilo, en el que R es preferentemente *tert*-butilo, o,

30  $R^3$  es  $-(CH_2)_gB$ , donde g es cero a tres y B es hidrógeno, fenilo, naftilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes y en el que cada uno de los anillos fenilo, naftilo y heteroarilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de hidroxialquil ( $C_1-C_8$ )-, alcoxi ( $C_1-C_8$ )alquil ( $C_1-C_8$ )-, hidroxicicloalquil ( $C_3-C_8$ )-, cicloalcoxi ( $C_3-C_8$ )-, alcoxi ( $C_1-C_8$ )-cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-, heterocicloalquilo, hidroxiheterocicloalquilo y alcoxi ( $C_1-C_8$ )-heterocicloalquilo, en los que cada resto cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) o heterocicloalquilo puede estar sustituido de forma independiente con desde uno a tres grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ) o bencilo;

cuando B es un anillo fenilo, naftilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de fenilo, naftilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6

miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en el que cada sustituyente fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionado de forma independiente puede él mismo estar sustituido con uno a tres sustituyentes alquilo ( $C_1-C_8$ ) o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , incluyendo ejemplos de grupos heteroarilo, aunque sin quedar limitados a los mismos, piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo y azaindolilo;

o, cuando B es un anillo fenilo, naftilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de (a) lactona formada a partir de  $-(CH_2)_tOH$  con un  $-COOH$  orto, donde t es uno, dos o tres; (b)  $-CONR^{14}R^{15}$ , en el que  $R^{14}$  y  $R^{15}$  se seleccionan de forma independiente de alquilo ( $C_1-C_8$ ) y bencilo, o  $R^{14}$  y  $R^{15}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5 a 7 miembros que puede contener de cero a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo  $-CONR^{14}R^{15}$ , en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno y puede estar opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_1-C_8$ ) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; (c)  $-(CH_2)_vNCOR^{16}R^{17}$  en el que v es cero, uno, dos o tres y  $-COR^{16}$  y  $R^{17}$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo lactama de 4 a 6 miembros; y, (d)  $-(C_1-C_8)NR^{18}R^{19}$  en el que cada  $R^{18}$  y  $R^{19}$  se selecciona, de forma independiente, de hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_4$ ), o  $R^{18}$  y  $R^{19}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroalquilo de 4 a 7 miembros que puede contener de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que la línea de trazos indica dobles enlaces opcionales; y,

n es uno, dos o tres; o,

una sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo.

Otras realizaciones de la invención se refieren a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dicho resto cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) de dichos sustituyentes hidroxicicloalquil ( $C_3-C_8$ )-, alcoxi ( $C_1-C_8$ )-cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-, se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dicho resto heterocicloalquilo que tiene 4 a 8 átomos, de dichos 1 a 3 sustituyentes opcionales, se selecciona de tetrahidropirranilo, morfolinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, azepínilo, diazepínilo, oxazepínilo, tiazepínilo, oxetanilo y tetrahydrofuranoilo.

Esta invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dicho resto alcoxiheterocicloalquilo se selecciona de tetrahidropirranoxi, tetrahydrofuranoxi, oxetanoxi, azetidinoxí, pirrolidinoxi y piperidinoxi.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, de dichos 1 a 3 sustituyentes opcionales, se selecciona de piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dichos grupos  $R^{14}$  y  $R^{15}$  de dicho sustituyente  $-CONR^{14}R^{15}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5 a 6 miembros seleccionado de piperidina, N-alquil ( $C_0-C_6$ )piperazina y morfolina.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que dichos grupos  $-COR^{16}$  y  $R^{17}$  de dicho sustituyente  $-(CH_2)_vNCOR^{16}R^{17}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo lactama de 5 a 6 miembros, y v es 1.

La invención se refiere también a un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que  $R^3$  es  $(CH_2)_gB$  donde g es cero y B se selecciona de fenilo o piridilo, en la que se forma una lactona a partir de dicho sustituyente  $-CH_2OH$ , con dicho sustituyente  $-COOH$  orto.

Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención son los siguientes:

- 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-benzoico,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 5 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 10 1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(2-Metoxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Metoxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 15 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-piridin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 20 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilidén]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(tetrahydro-piran-4-il-oxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona,  
 25 1-[6-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[5-(11-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona, y sales farmacéu-  
 ticamente aceptables e isómeros ópticos de los mismos.
- 30 Isómeros ópticos específicos de los compuestos de la invención incluyen:
- (R)-3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 Éster etílico del ácido (R)-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-benzoico  
 (R)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 35 (R)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,

- (R)-1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 5 (S)-3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 Éster etílico del ácido (S)-4-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-benzoico,  
 (S)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 10 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 15 (S)-1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona, y sales farmacéu-  
 ticamente aceptables de los mismos.

A no ser que se indique de otro modo, el término “halo”, tal como se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 20 A no ser que se indique de otro modo, el término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de uno a ocho átomos de carbono.

A no ser que se indique de otro modo, el término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, incluye restos derivados de hidrocarburos cíclicos que contienen de cuatro a siete átomos de carbono de anillo, incluyendo restos hidrocarbonados cíclicos sustituidos con restos alquilo lineales o ramificados.

- 25 A no ser que se indique de otro modo, el término, “heterocicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, incluye un hidrocarburo cíclico en el que uno o más átomos de carbono de anillo han sido reemplazados por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de tales grupos son oxetanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino y azapino.

- 30 El término “alcoxi”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a “alquil-O-”, donde “alquilo” se define como antes.

El término “alquileo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo que tiene dos sitios de unión disponibles (es decir, -alquil-), donde “alquil” se define como antes.

- 35 El término “alqueno” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración, bien lineal o bien ramificada, que comprenden uno o más enlaces carbono-carbono no saturados que pueden presentarse en cualquier punto estable de la cadena, tal como etenilo y propenilo. Los grupos alqueno tendrán de forma típica de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono.

- 40 El término “alquino” pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración, bien lineal o bien ramificada, que comprenden uno o más enlaces carbono-carbono triples que pueden presentarse en cualquier punto estable de la cadena, tal como etino y propino. Los grupos alquino tendrán de forma típica de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más típicamente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono.

El término “arilo” pretende incluir grupos que, de acuerdo con la teoría de Hückel, tienen un sistema de electrones pi (4n+2) deslocalizados que contiene de cinco a aproximadamente doce átomos de anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, arenos y sus productos de sustitución, por ejemplo, fenilo, naftilo a toluilo, entre otros muchos.

- 45 El término “heteroarilo” pretende incluir grupos heterocíclicos aromáticos e incluye los ejemplos no limitantes tiofenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, entre otros.

A no ser que se indique de otro modo, la expresión “uno o más sustituyentes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a de uno al máximo número de sustituyentes posibles en base al número de sitios de unión disponibles.

5 Los compuestos de fórmula I pueden tener centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes configuraciones enantioméricas. La invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros, así como cualquier posible tautómero de dichos compuestos de fórmula I, así como sus mezclas racémicas y de otro tipo.

10 La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales de ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido di-p-toluil tartárico y ácido mandélico. La presente invención se refiere también a todas las formas marcadas con isótopos de los compuestos de fórmula I. Compuestos marcados con isótopos preferentes de fórmula I son aquellos en los que los isótopos radiactivos se seleccionan de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Tales compuestos marcados con isótopos son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión en animales y en seres humanos.

15 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o estado patológico en un mamífero, incluyendo un ser humano, seleccionado de depresión, ansiedad, depresión con ansiedad concomitante, distimia, trastorno de estrés postraumático, fobias de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), TOC con síndrome de Tourette comórbido, trastorno límite de la personalidad, trastorno de sueño, psicosis, convulsiones, discinesias, síntomas de enfermedad de Huntington o Parkinson, espasticidad, supresión de convulsiones originadas por epilepsia, isquemia cerebral, anorexia, lipotimias, hipocinesia, traumatismos craneales, dependencias químicas, eyaculación precoz, trastorno del estado de ánimo y del apetito asociado con síndrome premenstrual (SPM), enfermedad inflamatoria del intestino, modificación del comportamiento alimentario, bloqueo del deseo de carbohidratos, trastorno disfórico en fase lútea tardía, síntomas asociados con el abandono del tabaco, trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos del sueño, trastorno por desfase horario, disfunción de la cognición, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, dependencias y adicciones químicas seleccionadas de dependencias de, o adicciones a la nicotina o a productos derivados del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o cocaína; ludopatía; tricotilomanía; cefaleas, ictus, lesión cerebral traumática (LCT), psicosis, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multinfarto, epilepsia, demencia senil del tipo Alzheimer (DA), enfermedad de Parkinson (EP), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) y síndrome de Tourette, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o estado patológico citado antes en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno o estado patológico. La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno o estado patológico citado antes en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial eficaz de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o estado patológico citado antes en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que es un antagonista, agonista inverso o agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> eficaz.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “depresión” incluye trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos episódicos aislados o mayores recurrentes, y trastornos distímicos, neurosis depresiva, y depresión neurótica; depresión melancólica, incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar a primera hora de la mañana, y retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersonnia, agitación psicomotora o irritabilidad, ansiedad y fobias, trastorno afectivo estacional, o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

35 Otros trastornos del estado de ánimo comprendidos dentro del término “depresión” incluyen trastorno distímico con inicio prematuro o tardío y con o sin características atípicas; demencia del tipo Alzheimer, con inicio prematuro o tardío, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido, trastornos inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizofrénico del tipo deprimido; y trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “ansiedad” incluye trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a determinados animales, fobias sociales, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés

incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo y trastornos de ansiedad generalizada.

“Ansiedad generalizada” se define de forma típica como un período prolongado (por ejemplo al menos seis meses) de ansiedad o preocupación excesiva con síntomas la mayoría de días de dicho período. La ansiedad y la preocupación son difíciles de controlar y pueden estar acompañadas de falta de descanso, produciéndose fácilmente fatiga, dificultad para concentrarse, irritabilidad, tensión muscular y sueño alterado.

“Trastorno de pánico” se define como la presencia de ataques recurrentes de pánico seguidos por al menos un mes de preocupación persistente sobre si se va a tener otro ataque de pánico. Un “ataque de pánico” es un período discreto en el que hay un repentino inicio de intensa inquietud, temor o terror: Durante un ataque de pánico, el individuo puede experimentar una diversidad de síntomas incluyendo palpitaciones, sudor, temblores, falta de aliento, dolor pectoral, náuseas y mareos. El trastorno de pánico se puede producir con o sin agorafobia.

“Fobias” incluye agorafobia, fobias específicas y fobias sociales. “Agorafobia” se caracteriza por una ansiedad relacionada con estar en lugares o situaciones de las cuales puede ser difícil o violento escapar o en los que puede no haber ayuda disponible en el caso de un ataque de pánico. La agorafobia se puede presentar sin historia de un ataque de pánico. Una “fobia específica” se caracteriza por ansiedad clínicamente significativa provocada por un objeto o una situación a la que se tiene miedo. Fobias específicas incluyen los siguientes subtipos: tipo animal, desencadenadas por animales o insectos; tipo entorno natural, desencadenada por objetos en el entorno natural, por ejemplo, tormentas, saltos de agua; tipo lesión por sangre-inyección, desencadenada por la visión de sangre o de una herida o por ver o recibir una inyección u otro procedimiento médico invasivo; tipo situacional, desencadenada por una situación específica tal como transporte público, túneles, puentes, ascensores, volar, conducir o espacios cerrados; y otro tipo en el que el miedo se desencadene por otros estímulos. También se puede hacer referencias a las fobias específicas también como fobias simples. Una “fobia social” se caracteriza por ansiedad clínicamente significativa provocada por exposición a ciertos tipos de circunstancias o representaciones sociales. También se puede hacer referencia a la fobia social como trastorno de ansiedad social.

Otros trastornos de ansiedad comprendidos dentro del término “ansiedad” incluyen trastornos de ansiedad inducidos por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias, y trastornos de adaptación con ansiedad o con una mezcla de ansiedad y depresión.

#### **Descripción detallada de la invención**

Salvo que se indique de otro modo,  $R^1$ ,  $R^3$ , X,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $R^6$ ,  $R^{13}$ , a, n y m en los esquemas de reacción y descripción siguientes se definen como antes. A no ser que se indique de otro modo, las condiciones de reacción expuestas para todos los esquemas de reacción incluyen una atmósfera inerte usada corrientemente en la técnica tal como de nitrógeno o de argón.

Los Esquemas 1 y 1A a 1D se refieren a procedimientos generales adecuados para preparar compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = G^1$ . En la etapa 1 del Esquema 1, una mezcla de benzaldehído V sustituido en 2 en el que el sustituyente en la posición 2, indicado como Z en el Esquema 1, es un grupo funcional que tiene la capacidad de sufrir una adición oxidativa tal como, pero sin quedar limitado a, F, Cl, Br, I y sulfonato, tal como 2-fluorobenzaldehído, y un compuesto sustituido en N de fórmula IV, se hacen reaccionar en un disolvente seleccionado de agua, 1,4-dioxano, n-butanol, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo o mezclas de los mismos, preferentemente agua, con una base tal como trialkil amina o un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato potásico, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C proporcionando un aldehído de la fórmula III. Se trata una mezcla del 2-Z-benzaldehído y el compuesto sustituido en N de la fórmula IV en un disolvente seleccionado de tolueno, benceno, DME, siendo tolueno preferente, con una base tal como *tert*-butóxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, fosfonato potásico, preferentemente *tert*-butóxido sódico, con una fuente de paladio tal como tetraakis (trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, tris(dibenciliden-acetona)dipaladio, transdiclorobis(trifenilfosfina)paladio o ligandos de fosfina opcionalmente añadidos en los que en los que añadidos como BINAP o trifenilfosfina, siendo preferentes acetato de paladio y BINAP a una temperatura de aproximadamente 40 °C a 150 °C, preferentemente de aproximadamente 90 °C a 120 °C proporcionando un aldehído de la fórmula III.

La Etapa 2 del Esquema 1 es una reacción de adición de la lactama sustituida en N II con el aldehído de fórmula III, en la que el sustituyente en N  $R^3$  es vinilo o  $C(=O)R$ , siendo R alquilo  $C_1-C_8$  de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , arilo, o  $CF_3$ , donde R es preferentemente *tert*-butilo, usando una base de amina o de hidruro metálico tal como hidruro sódico o bis(trimetilsililamida) de sodio, preferentemente bis(trimetilsililamida) de sodio, en un disolvente inerte de reacción, preferentemente un disolvente a base de éter seleccionado de éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano, lo más preferentemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente -10 °C a 30 °C, produciendo un compuesto de la fórmula I en la que la línea de trazos representa un doble enlace carbono-carbono, y se designa como IB en el Esquema 1 (véase Sasaki, H. et al. J. Med. Chem., 1991, 34, 628-633). En una realización, se retira  $R^3$  en las condiciones de reacción. En otras realizaciones, por ejemplo, cuando  $R^3$  es vinilo, se requiere una etapa de desprotección separada. En este caso, se puede retirar  $R^3$  usando un tratamiento con ácido acuoso tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, siendo preferente el ácido trifluoroacético.

La Etapa 3 del Esquema 1 es una reducción catalítica del doble enlace carbono-carbono de IB para producir un compuesto de fórmula I designado IA en el Esquema 1. La reducción de este doble enlace se puede efectuar con hidrógeno gas (H<sub>2</sub>) en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble en un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C), o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una presión de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente aproximadamente 303,99 a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de 40 °C a 60 °C mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en las que un donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico se usa en lugar del hidrógeno, siendo preferente el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble en un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C), o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferentemente 40 °C a 80 °C. De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de 1B para producir un compuesto de fórmula 1, designado 1A en el Esquema 1, se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations. VCN Publishers, 1989. En los casos en los que R<sup>6</sup> es bencilo u otro grupo que es lábil en condiciones de hidrogenación, se forma el derivado NH correspondiente (es decir, R<sup>6</sup> = H).

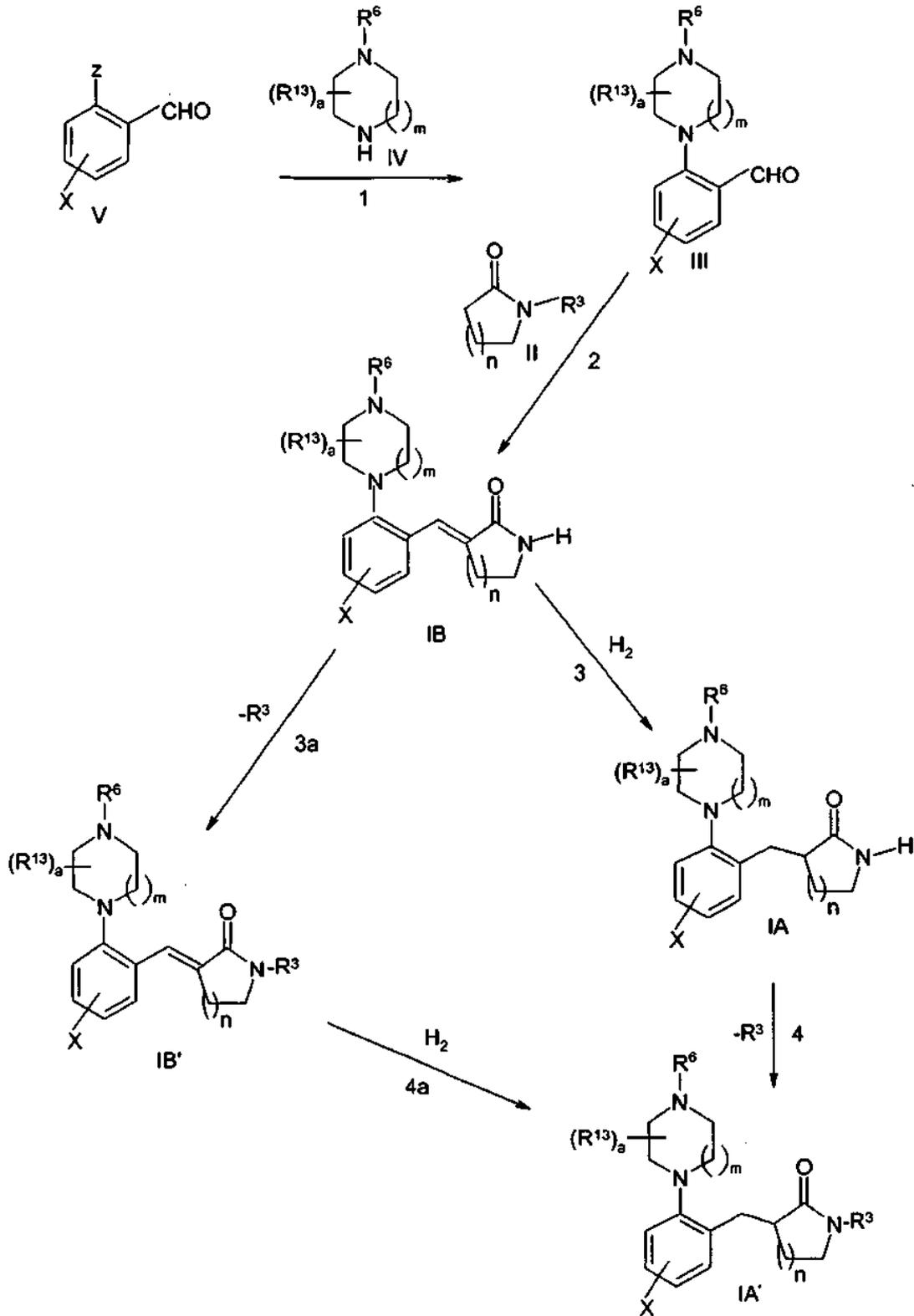
La Etapa 4 del Esquema 1 representa la conversión de un compuesto de fórmula IA (el compuesto de fórmula I en el que no hay doble enlace opcional), en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, a un compuesto de fórmula IA' en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por medio de N-arilación o N-heteroarilación. El compuesto de fórmula IA se trata con cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o de heteroarilo, preferentemente el bromuro, una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de talio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido de litio o *tert*-butóxido sódico, preferentemente carbonato potásico, una diamina tal como 1,2-etilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina, o *cis*-1,2-diaminociclohexano, preferentemente *N,N'*-dimetiletilendiamina, y cloruro, bromuro o yoduro cuproso y otras sales de cobre (I), preferentemente yoduro cuproso, en presencia de una pequeña cantidad de agua, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de agua (p/p relativo al compuesto de fórmula II), en un disolvente de reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglimes, éter *t*-butil metílico, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferentemente tolueno, opcionalmente en presencia de un disolvente común polar tal como DMF o dimetil acetamida del orden de 5-15% vol/vol relativo al primer disolvente, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C proporcionando el compuesto de fórmula IA' en la que R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

La N-arilación o N-heteroarilación en la Etapa 4 del Esquema 1 también se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula IA (el compuesto de fórmula I en la que no hay doble enlace opcional) en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro con una base tal como un carbonato de metal alcalino, una base de amina de metal alcalino, un fosfonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, preferentemente carbonato de cesio, un ligando de fosfina, preferentemente 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS), y una especie de paladio tal como acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o el aducto con cloroformo correspondiente, preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tolueno, preferentemente 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C. Para compuestos de fórmula I en la que R<sup>6</sup> es H se puede llevar a cabo una funcionalización adicional de la amina secundaria en condiciones de alquilación o aminación reductora convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

De forma alternativa, en la Etapa 3A del Esquema 1, se puede convertir el compuesto de fórmula IB en el derivado de N-arilo o N-heteroarilo que tiene la fórmula 1B' usando los procedimientos de la Etapa 4 anterior. El compuesto de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es G<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, denominado IA' en el Esquema 1 se prepara entonces en la Etapa 4a del Esquema 1 usando los procedimientos de la Etapa 3 anterior.

En los casos en los que R<sup>6</sup> es bencilo u otro grupo que sea lábil bajo condiciones de hidrogenación, se forma el derivado de amina secundaria correspondiente (es decir, R<sup>6</sup> es H). Si R<sup>6</sup> es H, se puede llevar a cabo una posterior funcionalización de la amina secundaria en condiciones convencionales de alquilación o aminación reductora conocidas por los expertos en la técnica.

## ESQUEMA 1



El Esquema 1A representa la preparación de un compuesto de fórmula I, en la que el doble enlace opcional está presente o no, que comienza con la N-arilación o N-heteroarilación de la lactama IIA para formar la lactama I en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 En la Etapa 1 del Esquema 1A se trata la lactama IIA con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o

heteroarilo, preferentemente el bromuro, una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de talio, carbonato de cesio, *terc*-butóxido potásico, *terc*-butóxido de litio o *terc*-butóxido sódico, preferentemente carbonato potásico, una diamina tal como 1,2-etilendiamina, *N,N*-dimetiletilendiamina, *N,N*-dimetiletilendiamina, o *cis*-1,2-diaminociclohexano, preferentemente *N,N*-dimetiletilendiamina, y cloruro, bromuro o yoduro cuproso, preferentemente yoduro cuproso, en presencia de una pequeña cantidad de agua, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de agua, en un disolvente de reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglime, éter *t*-butil metílico, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferentemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C proporcionando la lactama de fórmula II en la que R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

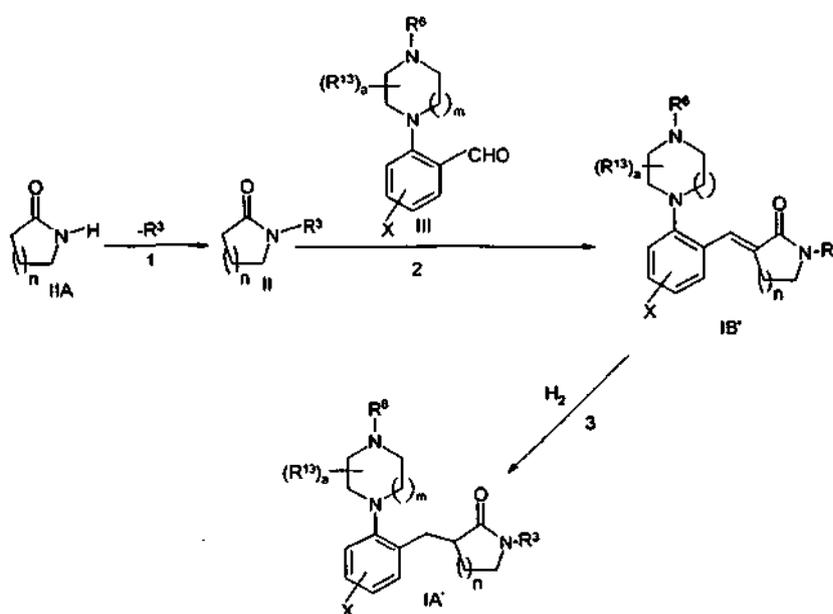
La N-arilación o N-heteroarilación en la Etapa 1 del Esquema 1A también se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula IIA en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro con una base tal como un carbonato de metal alcalino, una base de amina de metal alcalino, un fosfonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, preferentemente carbonato de cesio, un ligando de fosfina, preferentemente 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS), y una especie de paladio tal como acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o el aducto con cloroformo correspondiente, preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tolueno, preferentemente 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C.

En la Etapa 2 del Esquema 1A se prepara el compuesto IB' tratando el aldehído III, preparado como en el Esquema I, con la lactama II en la que R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, usando el procedimiento de la Etapa 2 del Esquema I.

En la Etapa 2 del Esquema 1A se prepara de forma alternativa el compuesto IB' tratando el aldehído III, preparado como en el Esquema 1, con la lactama II, en la que R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico o 1,4-dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, en presencia de una base de amina de metal alcalino, tal como bis(trimetilsililamida) de sodio, bis(trimetilsililamida) de potasio, bis(trimetilsililamida) de litio o diisopropilamida de litio, o un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, preferentemente bis(trimetilsililamida) de sodio, que a continuación va seguida por la adición de clorofosfonato de dietilo a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C.

En la Etapa 3 del Esquema IA se prepara el compuesto IA' por hidrogenación catalítica del compuesto IB' usando el procedimiento de la Etapa 3 del Esquema 1.

### ESQUEMA 1A

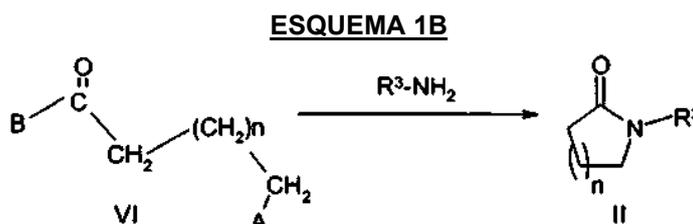


El Esquema 1B representa una preparación alternativa de una lactama de fórmula II en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o

heteroarilo opcionalmente sustituido.

- En la Etapa 1 del Esquema 1B, se trata un compuesto  $R^3-NH_2$ , en la que  $R^3$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, con un compuesto de fórmula VI en la que el grupo A de VI se selecciona de F, Cl, Br, I o un sulfonato de alquilo o arilo, preferentemente Cl, y el grupo B se selecciona de F, Cl, Br, I, O-alquilo  $C_1-C_4$ , OH o un grupo ácido carboxílico activado derivado de la reacción del ácido carboxílico correspondiente con un reactivo activador del ácido carboxílico tal como, pero sin quedar limitado a los mismos, una carbodiimida (diciclohexil carbodiimida, sal clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) o anhídrido tripropilfosfónico, preferentemente Cl, en un disolvente tal como agua, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, o combinaciones de los mismos, preferentemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 120 °C, preferentemente de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C, en presencia o no de una base, tal como trietilamina, diisopropiletil amina, un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato de cesio.

Los compuestos IB' y IA' se pueden preparar a continuación por los procedimientos del Esquema IA.



- En los casos en los que  $R^6$  es bencilo u otro grupo que sea lábil en condiciones de hidrogenación, se forma el correspondiente derivado de amina secundaria (es decir,  $R^6$  es H). Si  $R^6$  es H, se puede llevar a cabo la posterior funcionalización de la amina secundaria en condiciones de alquilación o aminación reductora convencionales conocidas por los expertos en la técnica. El Esquema 1C representa otra preparación alternativa de los compuestos de fórmula IB' y IA', en la que  $R^3$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En la Etapa 1 del Esquema 1C se prepara un compuesto de fórmula VIII tratando orto halobenzaldehído VII, en el que D se selecciona de cloro, bromo o yodo, preferentemente bromo, con una lactama de la fórmula formula II, en la que  $R^3$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter *terc*-butilmetílico o 1,4-dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, en presencia de una base de amina de metal alcalino, tal como bis(trimetilsililamida) de sodio, bis(trimetilsililamida) de potasio, bis(trimetilsililamida) de litio o diisopropilamida de litio, o un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, preferentemente bis(trimetilsililamida) de sodio.

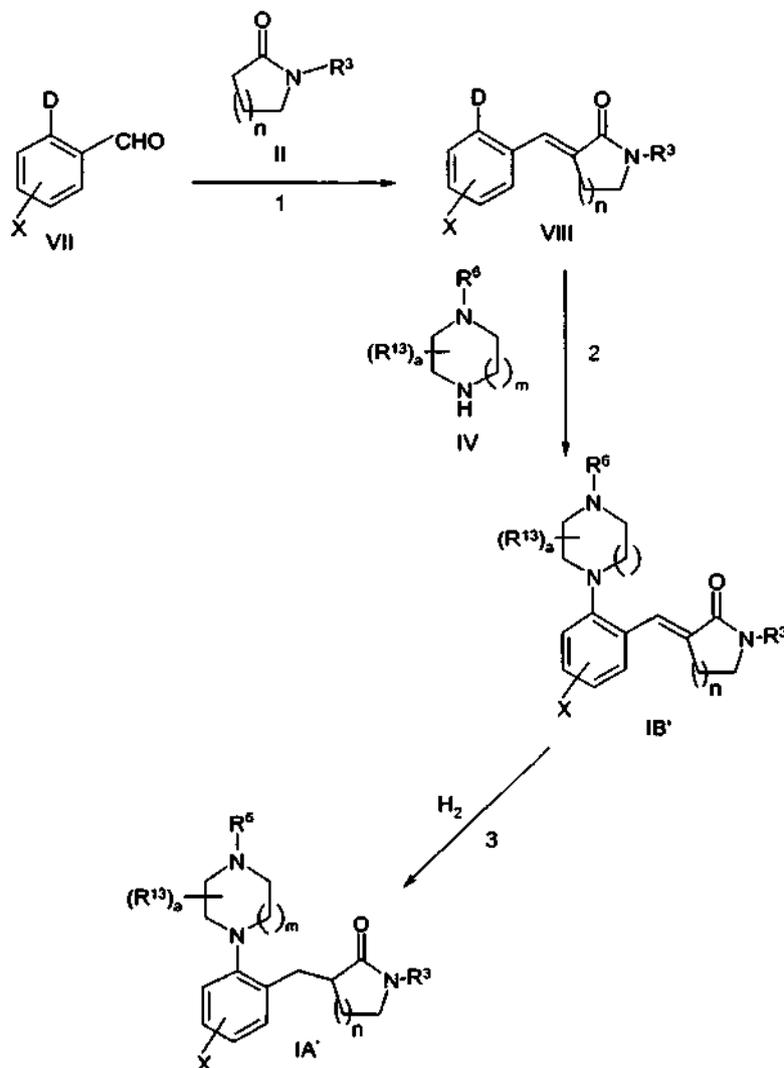
- En la Etapa 2 del Esquema 1C, se prepara un compuesto de fórmula IB' tratando un compuesto de fórmula VIII con un compuesto sustituido en N de la fórmula IV en un disolvente seleccionado de agua, 1,4-dioxano, *n*-butanol, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo o mezclas de los mismos, preferentemente agua, con una base tal como una trialquil amina o un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato potásico, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C proporcionando el compuesto de fórmula IB'. De forma alternativa, este acoplamiento se puede facilitar mediante el uso de un metal de transición tal como paladio y el procedimiento preferente es el de Buchwald que se describe en Buchwald et al. J. Org. Chem. 2000, 65, páginas 1144-1157 y páginas 1158-1174. Se tratan una mezcla de VIII y el compuesto sustituido en N de fórmula IV en un disolvente seleccionado de tolueno, benceno y DME, en el que se prefiere tolueno, con una base tal como *terc*-butóxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, fosfonato potásico, preferentemente *terc*-butóxido sódico, con una fuente de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, tris(dibenciliden-acetona)dipaladio, transdiclorobis(trifenilfosfina)paladio o ligandos de fosfina opcionalmente añadidos tales como BINAP o trifenilfosfina, siendo preferente el acetato de paladio y BINAP a una temperatura de aproximadamente 40 °C a 150 °C, preferentemente aproximadamente 90 °C a 120 °C proporcionando un compuesto de fórmula IB'. El compuesto de fórmula IB' se puede convertir entonces en el compuesto de fórmula IA' como se ha descrito antes.

- La Etapa 3 del Esquema 1C es una reducción catalítica del doble enlace carbono-carbono de IB' para producir un compuesto de fórmula I, designado IA' en el Esquema 1. La reducción de este doble enlace se puede llevar a cabo con hidrógeno gas ( $H_2$ ) en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una presión de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente aproximadamente 303,99 a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de 40 °C a 60 °C mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en las que un

donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico se usa en lugar del hidrógeno, siendo preferente el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferentemente 40 °C a 80 °C.

De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de 1B para producir un compuesto de la fórmula 1, designado 1A en el Esquema 1 se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations. VCN Publishers, 1989.

### ESQUEMA 1C



10

Los Esquemas 2, 2A y 2B se refieren a procedimientos generales adecuados para preparar compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = G^2$ .

15

La Etapa 1 del Esquema 2 ilustra la preparación de un compuesto XI acoplando ácido borónico o éster borónico IX en el que L se selecciona de OH y O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o en el que ambos sustituyentes L forman juntos un derivado de 1,3,2-benzodioxaborol, preferentemente L es OH con halopiridina X, en la que el grupo halo HI se selecciona de cloro, bromo o yodo o sulfonato, preferentemente bromo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraquitrifenilfosfina paladio, bistrifenilfosfina dicloropaladio o tris(dibencideno-acetona)dipaladio, preferentemente tetraquitrifenilfosfina paladio, y una base de metal alcalino tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, preferentemente carbonato sódico, en un sistema disolvente que contiene dimetoxietano y un disolvente aprótico polar tal como agua, metanol o etanol, preferentemente agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 70 °C a aproximadamente 110 °C.

20

En la Etapa 2 del Esquema 2 se prepara el compuesto XII tratando el compuesto XI con la lactama II sustituida en N en la que el sustituyente en N  $R^3$ , es vinilo o  $C(=O)R$ , donde R es alquilo  $C_1-C_8$  de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo  $C_3-C_8$  o arilo,  $CF_3$ , preferentemente *tert*-butilo, en presencia de una amina o base de hidruro metálico tal como hidruro sódico o bis(trimetilsililamida) de sodio, preferentemente bis(trimetilsililamida) de sodio, en un disolvente de reacción inerte, preferentemente un disolvente a base de éter seleccionado de éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano, lo más preferentemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . En realizaciones en las que  $R^3$  es vinilo, en el tratamiento para retirar  $R^3$  se usa ácido acuoso, preferentemente ácido trifluoroacético.

En la Etapa 3 del Esquema 2 se prepara el compuesto XIII mediante la alquilación del nitrógeno de piridinilo del compuesto XII y reducción parcial del anillo de piridinilo. El compuesto XII se trata con un exceso de un yoduro de alquilo, metanosulfonato de alquilo, arilsulfonato de alquilo o triflato de alquilo, en un disolvente tal como acetonitrilo o 1,4-dioxano, preferentemente acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente  $70\text{ }^\circ\text{C}$  a  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 horas, un período de tiempo suficiente para alquilar el nitrógeno de piridina, seguido por la eliminación del disolvente a vacío, y posterior adición del disolvente de alcohol inferior, preferentemente metanol, seguido por la adición de borohidruro sódico.

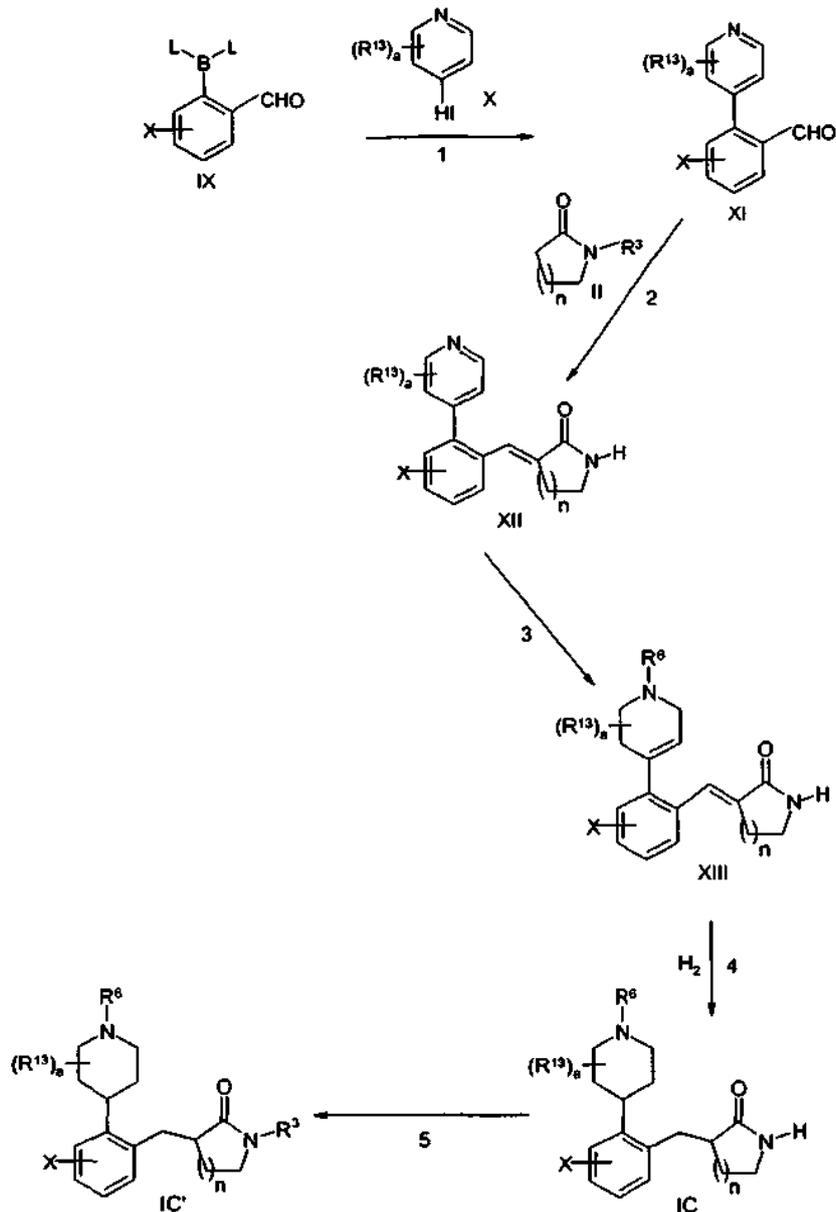
En la Etapa 4 del Esquema 2 se prepara un compuesto de fórmula I, en la que  $R^1$  es  $G^2$  y  $R^3$  es H, designado IC en el Esquema 2, mediante reducción catalítica del doble enlace carbono-carbono de XIII. La reducción de este doble enlace se puede efectuar con hidrógeno gas ( $H_2$ ) en un disolvente de reacción inerte tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una presión de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente aproximadamente 303,99 a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente  $40\text{ }^\circ\text{C}$  a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en las que un donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico se usa en lugar del hidrógeno, siendo preferente el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente  $40\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de XIII para producir un compuesto de fórmula 1 designado 1C en el Esquema 2 se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations. VCN Publishers, 1989.

En la Etapa 5 del Esquema 2, el compuesto de la fórmula IC', en la que  $R^1$  es  $G^2$  y  $R^3$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, se prepara a partir del compuesto de fórmula IC en la que  $R^1$  es  $G^2$  y  $R^3$  es H mediante N-arilación o N-heteroarilación. El compuesto de fórmula IC se trata con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro, una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de talio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido de litio o *tert*-butóxido sódico, preferentemente carbonato potásico, una diamina tal como 1,2-etilendiamina, *N,N*-dimetiletildiamina, *N,N*-dimetiletildiamina o *cis*-1,2-diaminociclohexano, preferentemente *N,N*-dimetiletildiamina, y cloruro, bromuro o yoduro cuproso u otras fuentes de cobre (I), preferentemente yoduro cuproso, en presencia de una pequeña cantidad de agua, preferentemente aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de agua, en un disolvente inerte de reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglime, éter *t*-butilmetílico, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferentemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente  $40\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$  proporcionando el compuesto de fórmula IC' en la que  $R^3$  es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

La N-arilación o N-heteroarilación en la Etapa 5 del Esquema 2 se puede llevar a cabo también tratando un compuesto de fórmula IC en la que  $R^1$  es  $G^2$  y  $R^3$  es H con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro con una base tal como un carbonato de metal alcalino, una base de amina de metal alcalino, un fosfonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, preferentemente carbonato de cesio, un ligando de fosfina, preferentemente 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (XANTPHOS), y especies de paladio tales como acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o el aducto con cloroformo correspondiente, preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tolueno, preferentemente 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente  $40\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Para compuestos de fórmula IC o IC' en la que  $R^6$  es H se puede llevar a cabo una posterior funcionalización de la amina secundaria en condiciones de alquilación o aminación reductora convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

## ESQUEMA 2



- El Esquema 2A representa una ruta alternativa para un compuesto de la fórmula IC' en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup>. En la Etapa 1 del Esquema 2A, se convierte el compuesto de fórmula XII en un compuesto de fórmula XIV en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por N-arilación o N-heteroarilación. El compuesto de fórmula XII se trata con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro, una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de talio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido de litio o *tert*-butóxido sódico, preferentemente carbonato potásico, una diamina, tal como 1,2-etilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina o *cis*-1,2-diaminociclohexano, preferentemente *N,N'*-dimetiletilendiamina, y cloruro, bromuro o yoduro cuproso, preferentemente yoduro cuproso, en presencia de una pequeña cantidad de agua, preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de agua, en un disolvente inerte de reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglime, éter *t*-butilmetílico, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferentemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C proporcionando el compuesto de fórmula XIV en la que R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- La N-arilación o N-heteroarilación en la Etapa 1 del Esquema 2A también se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula XII en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H con un cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato de arilo o heteroarilo, preferentemente el bromuro con una base tal como un carbonato de metal alcalino, una base de amina de metal alcalino, un fosfonato de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, preferentemente carbonato de cesio, un ligando de fosfina, preferentemente 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS), y una especie

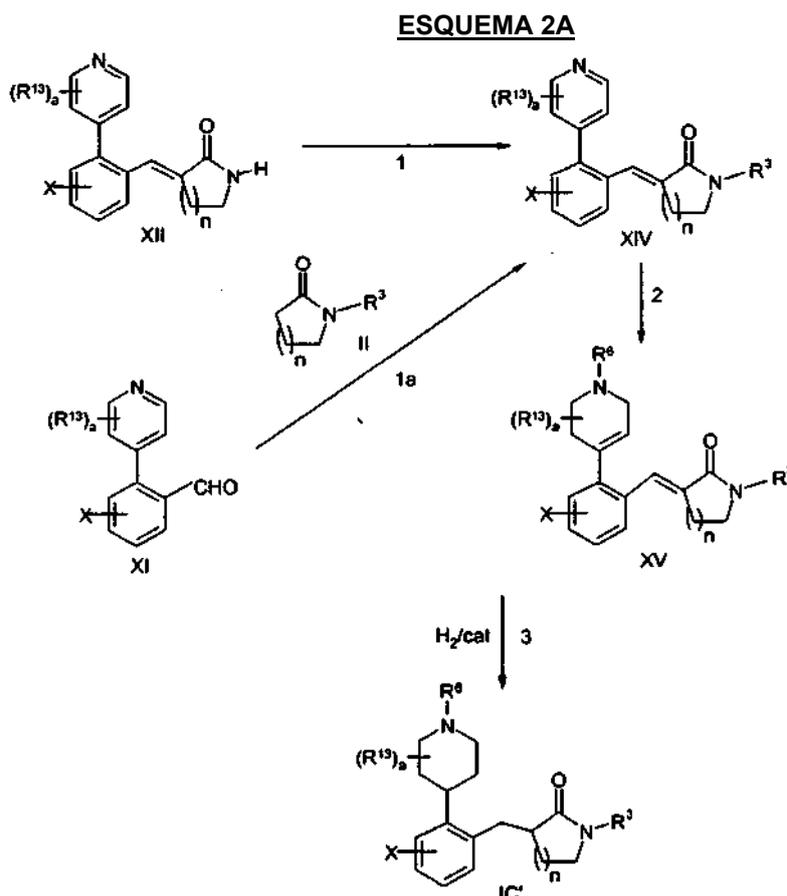
de paladio tal como acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o el aducto con cloroformo correspondiente, preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano o tolueno, preferentemente 1,4-dioxano, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 160 °C, preferentemente aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C.

- 5 La Etapa 1A del Esquema 2A representa una ruta alternativa para la preparación de un compuesto de fórmula XIV tratando el compuesto de fórmula XI con el compuesto de fórmula 11 (del Esquema 1) en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter *tert*-butilmetílico o 1,4-dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, con una base de amina de metal alcalino, tal como bis(trimetilsililamida) de sodio, bis(trimetilsililamida) de potasio, bis(trimetilsililamida) de litio diisopropilamida de litio, o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico o hidruro potásico, preferentemente bis(trimetilsililamida) de sodio.

- 10 En la Etapa 2 del Esquema 2A se prepara el compuesto de la fórmula XV tratando el compuesto de la fórmula XIV con un exceso de yoduro de alquilo, metanosulfonato de alquilo, arilsulfonato de alquilo o triflato de alquilo, en un disolvente tal como acetonitrilo o 1,4-dioxano, preferentemente acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de 70 °C a 90 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 horas, un período de tiempo suficiente para alquilar el nitrógeno de la piridina, seguido por la eliminación del disolvente a vacío y la posterior adición de un disolvente de alcohol inferior, preferentemente metanol, seguido por la adición de borohidruro sódico.

- 20 En la Etapa 3 del Esquema 2A se prepara un compuesto de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H, designado IC' en el Esquema 2 por reducción catalítica del compuesto XV en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, preferentemente metanol o etanol, con un catalizador de metal noble tal como platino o paladio, suspendido en un soporte sólido, preferentemente paladio al 10% sobre carbón, bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente de aproximadamente 303,99 kPa a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en la que se usa un donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico en lugar de hidrógeno, siendo preferido el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>), platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferentemente 40 °C a 80 °C.

30 De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de XV para producir un compuesto de la fórmula 1, designado 1C' en el Esquema 2A se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations. VCN Publishers, 1989.



El Esquema 2B representa otra ruta más para la síntesis de compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En la Etapa 1 del Esquema 2b se prepara un compuesto de la fórmula XVI en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup> por reducción catalítica del compuesto de fórmula XIV, en la que R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, preferentemente metanol o etanol, con un catalizador de metal noble, tal como platino o paladio, suspendido en un soporte sólido, preferentemente paladio al 10% sobre carbón, bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente de aproximadamente 303,99 kPa a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en la que se usa un donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico en lugar de hidrógeno, siendo preferido el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>) platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C.

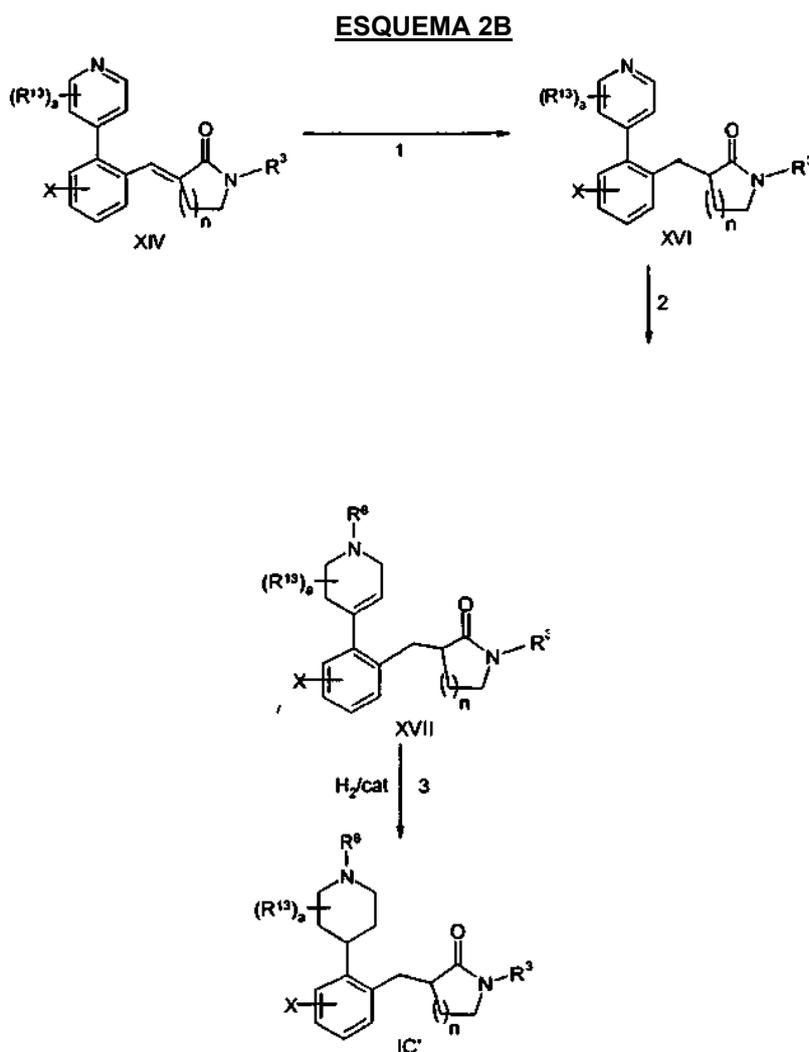
De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de XIV para producir un compuesto de la fórmula XVI se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C. 1989.

En la Etapa 2 del Esquema 2B se prepara un compuesto de la fórmula XVII tratando el compuesto de la fórmula XVI con un exceso de un yoduro de alquilo, metanosulfonato de alquilo, arilsulfonato de alquilo o triflato de alquilo, en un disolvente tal como acetonitrilo o 1,4-dioxano, preferentemente acetonitrilo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente de 70 °C a 90 °C, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 60 horas, un período de tiempo suficiente para alquilar el nitrógeno de piridina, seguido por la eliminación a vacío del disolvente y posterior adición de un disolvente de alcohol inferior, preferentemente metanol, seguido por la adición de borohidruro sódico.

En la Etapa 3 del Esquema 2B se prepara el compuesto de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es G<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, designado IC' en el Esquema 2B, por reducción catalítica del compuesto XVII en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, preferentemente metanol o etanol, con un catalizador

de metal noble, tal como platino o paladio, suspendido en un soporte sólido, preferentemente paladio al 10% sobre carbón, bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 101,33 a aproximadamente 506,63 kPa, preferentemente de aproximadamente 303,99 kPa a aproximadamente 405,3 kPa, a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, mientras se agita la mezcla de reacción. De forma alternativa, el doble enlace se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación de transferencia en las que se usa un donante de hidruro tal como ciclohexadieno o formiato amónico en lugar de hidrógeno, siendo preferido el formiato amónico, en un disolvente inerte de reacción tal como un alcohol inferior, THF, dioxano o acetato de etilo, preferentemente metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal noble sobre un soporte sólido tal como paladio sobre carbón (Pd/C), paladio sobre sulfato de bario (Pd/BaSO<sub>4</sub>) platino sobre carbón (Pt/C) o cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson), preferentemente aproximadamente paladio al 10% sobre carbón, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C.

De forma alternativa, la reducción del doble enlace carbono-carbono de XVII para producir un compuesto de la fórmula 1, designado 1C' en el Esquema 2B se puede llevar a cabo usando procedimientos alternativos conocidos por los expertos en la técnica. Larock, R. C., 1989.



Los procedimientos generales para la preparación de haluros de arilo en las reacciones de acoplamiento de N-arilación y N-heteroarilación descritos en el presente documento se presentan en Murugusan, N. patente de Estados Unidos 5 612 359; Guay, D. et al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 1457-1461; Sall, D. J. et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 649-663; Olah, G. A.; Porter, R.D. *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, 93, 6877-6887; Brown, H.C. et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 1957, 79, 1906-1909; Nenitzescu, C.; Necsoiu, I. *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 3483-3486; Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.*; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2002; Vol. 219, páginas 131-209; Schefczik, E. DE 19650708; Howard, H. R.; Sarges, R. documento EP 104860; Wang, X et al. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 4335-4338. Los expertos en la técnica reconocerán que, cuando sea apropiado, los grupos hidroxilo en haluros de ario o heteroarilo se pueden eterificar por procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como tratamiento con un hidruro de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino, tales como hidruro sódico, hidruro

potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de cesio, preferentemente hidruro sódico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferentemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -20 a 50 °C, seguido por la adición de un haluro o tosilato de alquilo, preferentemente un yoduro de alquilo.

- 5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables (en lo sucesivo “los compuestos activos”) se pueden administrar por vía oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), intranasal, sublingual, rectal, parenteral o tópica. Se prefiere la administración transdérmica y oral. Estos compuestos se administran, de la forma más deseable, en dosis que varían de aproximadamente 0,25 mg hasta aproximadamente 1500 mg por día, preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 300 mg por día en dosis únicas o divididas, aunque se producirán variaciones necesariamente dependiendo del peso y estado patológico del sujeto que se esté tratando y de la vía particular de administración. Sin embargo, un nivel de dosis que varía en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día se emplea de forma más deseable. No obstante, se pueden producir variaciones dependiendo del peso y estado patológico de las personas que se traten y de sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo durante el cual se lleva a cabo la administración. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosis por debajo del límite inferior de intervalo antes citado, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis menores para su administración a lo largo del día.

- 20 Los compuestos activos se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías antes indicadas. Más en particular, los compuestos activos se pueden administrar en una amplia diversidad de formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, se pueden combinar con diversos vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, tabletas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas, supositorios, jaleas, geles, cremas espesas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar de forma adecuada. En general, los compuestos activos estén presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que varían de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso. Para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, almidón de patata o de tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos junto con ligantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden usar agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco con fines de preparación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; incluyendo materiales preferentes en este sentido lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean para administración oral suspensiones acuosas y/o elixires, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

- 40 Para administración parenteral se puede emplear una solución de un compuesto activo en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se podrán tamponar de forma adecuada (preferentemente pH mayor que 8), si fuera necesario y hacer primero el diluyente líquido isotónico. Estas soluciones son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas con fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo de forma sencilla por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

También es posible administrar los compuestos activos por vía tópica y esto se puede realizar por medio de cremas, un parche, jaleas, geles, cremes, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

### **Ensayo biológico**

- 50 Todos los compuestos ensayados tuvieron valores de  $CI_{50}$  iguales o menores que 1000 nM. La actividad de los compuestos de la presente invención con respecto a la capacidad de unión a 5HT<sub>1B</sub> (antiguamente 5HT<sub>1D</sub>) se puede determinar usando ensayos de unión a radioligandos convencionales que se describen en la bibliografía. La afinidad por 5-HT<sub>1A</sub> se puede medir usando el procedimiento de Hoyer et al. (Brain Res., 376, 85 (1986)). La afinidad por 5-HT<sub>1D</sub> se puede medir usando el procedimiento de Heuring and Peroutka (J. Neurosci., 7, 894 (1987)).

- 55 La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención en el sitio de unión a 5-HT<sub>1D</sub> se puede determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido caudal bovino y se suspende en 20 volúmenes de tampón que contiene TRIS clorhidrato 50 mM (clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometano) a un pH de 7,7. El homogeneizado se centrifuga a continuación a 45 000 G durante 10 minutos. Se descarta entonces el líquido sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón TRIS clorhidrato 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión se preincuba durante 15 minutos a 37 °C, después de lo cual se vuelve a centrifugar de nuevo la suspensión a 45 000 G durante 10 minutos y se descarta el líquido sobrenadante. El

sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se vuelve a suspender en 150 ml de un tampón TRIS clorhidrato 15 mM que contiene ácido ascórbico al 0,01% con un final pH de 7,7 y que también contiene pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM ( $\text{CaCl}_2$ ). La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes de usar.

5 El inhibidor, el control o el vehículo se incuban entonces de acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50  $\mu\text{l}$  de una solución en dimetilsulfóxido al 20% (DMSO)/agua destilada al 80% se añaden 200  $\mu\text{l}$  de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) en un tampón TRIS clorhidrato 50 mM que contiene ácido ascórbico al 0,01% a pH 7,7 y que también contiene pargilina 10  $\mu\text{M}$  y cloruro de calcio 4  $\mu\text{M}$ , más 100 nM de 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) y 100 nM de mesulergina. A esta mezcla se añaden 750  $\mu\text{l}$  de tejido caudal bovino y la suspensión resultante se agita vorticialmente para garantizar una suspensión homogénea. La suspensión se incuba entonces en un baño de agua en agitación durante 30 minutos a 25 °C. Después de completarse la incubación, se filtra la suspensión usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B™). El sedimento se lava entonces tres veces con 4 ml de un tampón TRIS clorhidrato 50 mM a pH 7,7. El sedimento se coloca entonces en un vial de centelleo con 5 ml de líquido de centelleo (Aquasol 2™) y se deja asentar durante la noche. Se calcula la inhibición porcentual para cada dosis de compuesto. Se puede calcular entonces un valor de la  $\text{CI}_{50}$  a partir de los valores de inhibición porcentual.

15 La actividad de los compuestos de la presente invención por la capacidad de unión a 5-HT<sub>1A</sub> se puede determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza corteza de cerebro de rata y se divide en muestras de lotes de 1 gramo y se diluye con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,032 M. La suspensión se centrifuga a 900G durante 10 minutos y el líquido sobrenadante se separa y se vuelve a centrifugar a 70 000 G durante 15 minutos. Se descarta el líquido sobrenadante y el sedimento se vuelve a suspender en 10 volúmenes de tampón TRIS clorhidrato 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja incubar durante 15 minutos a 37 °C. Después de completarse la incubación previa, se centrifuga la suspensión a 70 000 G durante 15 minutos y se descarta el líquido sobrenadante. Se vuelve a suspender el sedimento de tejido resultante en un tampón TRIS clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contenía cloruro de calcio 4 mM y 0,01% de ácido ascórbico. El tejido se almacena a -70 °C hasta que esté listo para el experimento. El tejido se puede descongelar inmediatamente antes de usar, se diluye con pargilina 10  $\mu\text{M}$  y se mantiene en hielo.

20 El tejido se incuba entonces de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se preparan en varias dosis cincuenta microlitros de control, inhibidor o vehículo (DMSO al 1% de concentración final). A esta solución se añaden 200  $\mu\text{l}$  de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un tampón TRIS clorhidrato 50 mM a pH 7,7 que contenía cloruro de calcio 4 mM, ácido ascórbico al 0,01% y pargilina. A esta solución se añaden entonces 750  $\mu\text{l}$  de tejido y la suspensión resultante se agita en un vórtex para garantizar la homogeneidad. La suspensión se agita entonces en un baño de agua agitada durante 30 minutos a 37 °C. Seguidamente se filtra la solución, se lava dos veces con 5 l de TRIS clorhidrato 10 mM a pH 7,5 que contenía 154 mM de cloruro sódico. La inhibición porcentual se calcula para cada dosis de compuesto, control o vehículo. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  se calculan a partir de los valores de inhibición porcentual.

35 Las actividades agonista y antagonista de los compuestos de la invención en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> se pueden determinar usando una concentración a saturación simple de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayos macho Hartley y se extirpan los receptores 5-HT<sub>1A</sub> del hipocampo, mientras que los receptores 5-HT<sub>1D</sub> se obtienen preparando cortes a 350  $\mu\text{M}$  en una cortadora de tejidos Mcllwain y extirpando la sustancia nigra de los cortes apropiados. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) usando un homogeneizador manual de vidrio-Teflon® y se centrifuga a 35 000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los sedimentos se vuelven a suspender en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) hasta una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o 5 mg (sustancia nigra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes de modo que la mezcla de reacción en cada tubo contiene  $\text{MgCl}_2$  2,0 mM, ATP 0,5 mM, AMPc 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, 0,31 mg/ml de creatina fosfocinasa, GTP 100  $\mu\text{M}$  y 0,5-1 microcurie de [<sup>32</sup>P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). La incubación se inicia mediante la adición de tejido a los tubos de centrifuga siliconizados (por triplicado) a 30 °C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20  $\mu\text{l}$  de tejido, 10  $\mu\text{l}$  de fármaco o tampón (a una concentración final 10x), 10  $\mu\text{l}$  de agonista o tampón 32 nM (a una concentración final 10x), 20  $\mu\text{l}$  de forskolina (concentración final 3  $\mu\text{M}$ ) y 40  $\mu\text{l}$  de la mezcla de reacción anterior. La incubación termina mediante la adición de 100  $\mu\text{l}$  de solución de SDS al 2%, AMPc 1,3 mM, ATP 45 mM que contenía 40 000 dpm de [<sup>3</sup>H]-AMPc (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para controlar la recuperación de AMPc de las columnas. La separación de [<sup>32</sup>P]-ATP y [<sup>32</sup>P]-AMPc se lleva a cabo usando el procedimiento de Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. La radiactividad se cuantifica por recuento de centelleo líquido. La inhibición máxima se define por (R)-8-OH-DPAT 10  $\mu\text{M}$  par los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT 320 nM para los receptores 5-HT<sub>1D</sub>. Las inhibiciones porcentuales por los compuestos de ensayo se calculan entonces en relación con el efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> o 5-HT por los receptores 5-HT<sub>1D</sub>. La inversión de la inhibición inducida por agonista de la actividad de acetilato ciclase estimulada por forskolina se calcula en relación con el efecto agonista a 32 nM.

60 La actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención en el canal de potasio del gen humano éter-a-go-go (hERG) se puede determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se reproducen células HEK-293 que expresan en canal ERG humano de acuerdo con técnicas de cultivo celular convencionales. Las células se recogen, se centrifugan y el sedimento resultante se congela para su uso futuro. El día del experimento, se pesan las células congeladas (100 mg por placa de ensayo de 96 pocillos) y se homogeneiza en 20 volúmenes de base Tris 50 mM

frío que contiene KCl 10 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM (pH hasta 7,4 a 4 °C). El homogeneizado se centrifuga entonces a 45 000 G durante 10 minutos. El líquido sobrenadante se decanta y el sedimento de membrana se resuspende por Polytron en base Tris 50 mM que contiene KCl 10 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM (pH hasta 7,4 °C) hasta una concentración 20 mg/ml. Se pesan perlas PVT WGA SPA (PEI tratadas tipo A) y se añaden para diluir el tejido, también a una concentración de 20 mg/ml. La solución de membrana/perlas se hace girar suavemente (velocidad 2, alta) en una sala fría (4 °C) durante 2 horas en un Roto-Torque (Cole-Palmer Modelo 7637). Después de esta incubación previa, se centrifuga la suspensión de perlas a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. El líquido sobrenadante se decanta y el sedimento se resuspende hasta 5 mg/ml de membrana y concentración de perlas en base Tris 50 mM que contiene KCl 10 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM (pH hasta 7,4 a 22 °C). La mezcla de perlas de SPA resuspendidas/membrana se usa inmediatamente en el ensayo. Se usan perlas y membranas a una concentración final de 1 mg/pocillo y 25 microgramos de proteína/pocillo. Las diluciones de compuestos se preparan en DMSO al 10% / tampón Tris 50 mM (pH 7,4) (a una concentración final 10 x - de modo que la concentración final de DMSO es 1%). A las placas SPA de 96 pocillos que contienen diluciones de fármaco se añade radioligando (concentración final 5 nM <sup>3</sup>H-dofetilida). La incubación se inicia mediante la adición de suspensión de tejido/perlas. Las placas de ensayo se incuban durante una hora y luego se cuantifica la radiactividad usando un contador de centelleo MibroBeta. Se puede calcular entonces la inhibición porcentual de unión específica.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar para determinar la actividad *in vivo* para el efecto antagonista de la hipotermia inducida por agonistas de 5-HT<sub>1D</sub> en cobayos de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Como sujetos en el experimento sirven cobayos macho Hartley de Charles River, que pesan 250-275 gramos a la llegada y 300-600 gramos en el momento del ensayo. Los cobayos se aclimatan a las condiciones normalizadas del laboratorio en un ciclo lumínico de 7 a.m. a 7 p.m. durante al menos siete días antes del experimento. Tienen disponible agua y comida *ad libitum* hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como soluciones en un volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administran de forma típica bien sesenta minutos oralmente (p.o.) o 0 minutos subcutáneamente (s.c.) antes de un agonista de 5-HT<sub>1D</sub>, tal como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que se prepara como se describe en la publicación PCT WO93/11106, publicada el 10 de enero de 1993, que se administra en una dosis de 5,6 mg/kg, s.c. Antes de tomar la primera lectura de temperatura, se coloca cada cobayo en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de malla metálica para aclimatarlo al entorno durante 30 minutos. Los animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura del experimento. Antes de cada medida de la temperatura, cada animal se mantiene firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Para las medidas de temperatura se usa un termómetro digital con una pequeña sonda para animales. La sonda está realizada en nailon semiflexible con un extremo de epoxi. La sonda de temperatura se inserta 6 cm en el recto y se mantiene ahí durante 30 segundos o hasta que se obtiene un registro estable. Se registran entonces las temperaturas.

En los experimentos de selección p.o., se realiza una lectura de la temperatura basal "previa a la administración del fármaco" a -90 minutos, se administra el compuesto de ensayo a -60 minutos y se realiza otra lectura a -30 minutos. Se administra entonces el agonista de 5-HT<sub>1D</sub> a 0 minutos y se toman temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos después. En experimentos de selección subcutáneos, se toma una lectura de la temperatura basal previa a la administración del fármaco a -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas de 5-HT<sub>1D</sub> se administran concurrentemente a 30, 60, 120 y 240 minutos después.

Los datos se analizan con un análisis de dos vías de variantes con medidas repetidas en un análisis de Newman-Keuls post hoc.

Los compuestos activos de la invención se pueden evaluar como agentes contra la migraña ensayando el grado en que éstos imitan al sumatriptán en la contracción de una tira de vena safena aislada de perro (P. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)). Este efecto se puede bloquear por metiotepina, un antagonista de serotonina conocido. El sumatriptán se conoce por ser útil en el tratamiento de migraña y produce un aumento selectivo en la resistencia vascular de la carótida en el perro anestesiado. La base farmacológica de la eficacia del sumatriptán se ha descrito en W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989).

La actividad agonista de serotonina, 5-HT, se puede determinar por los ensayos de unión a receptor *in vitro*, como se describe para el receptor 5-HT<sub>1A</sub> usando corteza de rata como fuente del receptor y [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT como radioligando (D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)) y como se describe para el receptor 5-HT<sub>1D</sub> usando tejido caudal bovino como fuente del receptor y [<sup>3</sup>H]serotonina como radioligando (R. E. Heuring y S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)).

Las siguientes preparaciones experimentales y ejemplos ilustran, aunque no limitan, el alcance de esta invención.

**Preparación 1****2-(4-Metilpiperazinil)-benzaldehído**

Se calentó a reflujo durante 18 horas una solución de 1-metilpiperazina (139,5 ml, 1,26 mol), carbonato potásico (145 g, 1,05 mol) y 2-fluorobenzaldehído (73,7 ml, 0,7 mol) en agua (700 ml). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con cloruro de metileno (2 x 700 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 700 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando 140 g de un aceite oscuro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,79 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,63 (s ancho, 4H), 2,39 (s, 3H); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191,6, 155,8, 135,2, 130,0, 128,9, 122,8, 119,2, 55,3, 54,1, 46,3.

**Preparación 2****10 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 191,7, 156,0, 138,1, 135,2, 129,9, 129,5, 128,9, 128,6, 127,5, 122,8, 119,2; EM (PA/IQ) 281,2 (M+H)+.

**Preparación 3****15 5-Metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,36 (s, 3H), 2,61 (s ancho, 1H), 3,03 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 10,37 (s, 1H),

**Preparación 4****20 2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,83 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 1,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 2,20-2,30 (s ancho, 1H), 2,52 (dd, 1H, J = 11,6 y 10,0 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 13,2 y 10,8 Hz), 2,89 (dd, 1H, J = 11,6 y 2,8 Hz), 3,05-3,64 (m, 3H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,0 y 1,6 Hz), 10,6 (s, 1H); EM (PA/IQ) 219,2 (M+H)+.

**Preparación 5****5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,35 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, J = 9,2 y 4,8 Hz), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 y 3,6 Hz); 10,38 (s, 1H),

**Preparación 6****2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,37 (s, 3H), 2,62-2,64 (m, 4H), 3,11-3,14 (m, 4H), 6,74 (dd, 1H, J = 10,4 y 8,4 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41-7,46 (m, 1H), 10,25 (s, 1H); EM (PA/IQ) 223,3 (M+H)+.

**Preparación 7****5-Metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,32 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 4H), 3,05-3,09 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz) 10,30 (s, 1H); EM (PA/IQ) 219,2 (M+H)+.

**Preparación 8****2-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,09 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,51 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 3,10-3,18 (m, 4H), 7,08 (dd, 1H, J = 3,2 y 0,8 Hz), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,0 y 2,0 Hz), 10,30 (s, 1H); EM (PA/IQ) 219,2 (M+H)+.

**Preparación 9****2-(3,4,5-Trimetil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,12 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,46-2,51 (m, 2H), 2,79 (dd, 2H, J = 10,8 y 11,6 Hz), 3,06-3,09 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 7,6 y 1,6 Hz), 10,32 (s, 1H),

**Preparación 10****2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,95 (p, 5,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,67 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50-3,52 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H),

**Preparación 11****2-(4-Etil-piperazin-1-il)-benzaldehído**

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para la Preparación 1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,59 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s ancho, 4H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,50 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H),

**Preparación 12: Procedimiento General de Aldol 1****3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

Se añade lentamente una solución de 9,0 g (40,5 mmol) de 5-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído y 5,1 g (40,5 mmol) de N-acetilpirrolidinona en 80 ml de tetrahidrofurano a una solución a 0 °C de 5,4 g (133,6 mmol) de hidruro sódico en 80 ml de tetrahidrofurano durante un período de 2 horas. Después de 2,5 horas a 0 °C, la reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra proporcionando un sólido amarillo. La recristalización en acetato de etilo y éter diisopropílico proporcionó 3,92 g (33%) de 3-[5-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona como un sólido blanco. RMN de <sup>13</sup>C diagnóstica (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 26,4, 39,9, 46,1, 52,9, 55,3, 115,2, 115,5, 115,8, 116,0, 120,2, 120,3, 126,7, 131,1, 148,9, 157,3, 159,7, 172,8; EM m/z 290,3 (M+1).

**Preparación 13: Procedimiento General de Aldol 2****3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

A una solución de NaHMDS 1,0 M en THF anhidro (30 ml, 30 mmol) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió, mediante un embudo de adición, una mezcla del aldehído de la Preparación 1 (2,02 g, 9,90 mmol) y pirrolidinona II (R<sup>3</sup> = *terc*-butilo) (5,02 g, 29,6 mmol) en THF anhidro (20 ml + 5 ml de aclarado). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La fase acuosa se extrajo con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron dando un sólido marrón. El sólido se trituró con acetato de etilo y hexanos durante 3 horas y luego se filtró proporcionando el producto deseado como sólidos beige (2,54 g, 95%). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173,3, 152,1, 129,7, 129,0, 128,0, 122,5, 118,9, 55,4, 52,5, 46,2, 39,9, 26,6; EM (PA/IQ) 272,2 (M+H)+.

**Preparación 14****3-[2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 173,3, 152,8, 138,4, 129,7, 129,63, 129,57, 129,0, 128,5, 128,0, 127,3, 122,3, 118,8, 63,3, 53,6, 52,7, 40,0, 26,6; EM (PA/IQ) 348,1 (M+H)+.

**Preparación 15****3-[5-Metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 26,5, 40,0, 46,2, 53,0, 55,5, 55,7, 114,1, 114,9, 120,0, 127,5, 130,3, 131,2, 146,5, 155,1, 173,1; EM (APICI) 302,3 (M+H)+.

**Preparación 16****3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-benciliden]-piperidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23,3, 26,6, 42,4, 46,2, 52,2, 55,5, 118,2, 121,8, 128,4, 129,3, 129,4, 130,3, 134,3, 152,4, 167,2; EM (PA/IQ) 286,3 (M+H)+.

5 **Preparación 17****3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 17,5, 19,6, 26,6, 40,0, 51,1, 53,8, 53,9, 63,8, 123,4, 124,3, 127,3, 128,9, 129,2, 130,4, 133,6, 151,6, 173,4; EM (PA/IQ) 286,3 (M+H)+.

10 **Preparación 18****3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benz-1-benciliden]-piperidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23,3, 26,5, 42,4, 46,2, 52,5, 55,5, 115,4, 115,6, 116,6, 116,8, 119,5, 119,6, 129,4, 131,2, 131,2, 133,1, 148,7, 159,1, 166,7; EM (PA/IQ) 304,2 (M+H)+.

15 **Preparación 19****3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 25,2, 27,3, 40,7, 41,4, 46,2, 53,0, 55,7, 111,5, 111,7, 116,6, 116,6, 123,0, 123,2, 127,8, 127,9, 153,8, 153,9, 160,9, 163,4, 180,7; EM (PA/IQ) 292,3 (M+H)+.

20 **Preparación 20****3-[2-(3,4,5-Trimetil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 18,3, 26,6, 29,9, 38,0, 39,9, 58,1, 60,2, 118,8, 122,4, 127,8, 129,0, 129,6, 152,2, 173,1.

**Preparación 21**25 **3-[5-Metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 23,0, 26,6, 39,9, 46,1, 52,7, 55,4, 118,8, 128,0, 129,3, 129,5, 129,6, 130,2, 131,8, 150,4, 173,0; EM (PA/IQ) 286,3 (M+H)+.

**Preparación 22**30 **3-[2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{COCK}_3$ ) 1,93 (p, J = 5,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,72-2,76 (m, 4H), 3,03 (dt, J = 6,6, 2,8 Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 4H), 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,95 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 2,9 Hz, 1H); EM (PA/IQ) 286,2 (M+H)+.

35 **Preparación 23****3-[2(4-Etil-piperazin-1-il)benciliden]-pirrolidin-2-ona**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 13. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s ancho, 4H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,07-3,11 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,50 (s ancho, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 2,7 Hz, 1H); EM (PA/IQ) 286,2 (M+H)+.

40

**Preparación 24****3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona**

A una solución de 3,9 g (13,5 mmol) de 3-[5-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona en 150 ml de metanol se añade 1,0 g de Pd/C. La hidrogenación a 344,74 kPa con calentamiento hasta 50 °C se completó

después de 24 horas. La reacción se filtró sobre Celite™ usando metanol y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 3,8 g (98% de rendimiento) de 3-[5-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona. RMN de <sup>13</sup>C diagnóstica (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 27,3, 31,7, 40,5, 42,1, 46,2, 53,0, 55,8, 113,7, 113,9, 116,6, 116,8, 122,3, 122,4, 137,9, 148,0, 161,0; EM m/z 292,2 (M+1).

## 5 Preparación 25

### 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo bajo N<sub>2</sub> con Pd al 10%/C (0,99 g) y alcohol etílico (50 ml) seguido por 3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona (3,00 g, 11,1 mmol) y formiato amónico (6,97 g, 110,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó hasta 50 °C durante 3 horas.

- 10 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™ bajo N<sub>2</sub>. La almohadilla de Celite™ se lavó con alcohol etílico (25 ml) y agua (10 ml). El filtrado se evaporó dando sólidos blancos que se repartieron entre acetato de etilo (25 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta un sólido blanco (2,90 g, 96%). El material se podía usar bruto o triturado con acetato de etilo (5 vol) dando 80% de recuperación de pureza mejorada del compuesto del epígrafe. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 180,6, 152,1, 135,5, 130,4, 127,5, 124,5, 120,8, 55,9, 52,9, 46,4, 42,4, 40,6, 31,8, 27,3; EM (PA/IQ) 274,3 (M+H)+.

### Preparaciones 26-34

3-[5-Metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona

- 20 3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona

3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

3-[5-Metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

3-[2-(3,4,5-Trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

- 25 3-[2-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

3-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona

Los compuestos del epígrafe se prepararon en un procedimiento análogo al que se describe en la Preparación 25.

## Preparación 35

### 3-(2-Piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona

- 30 Se colocó una suspensión de 3-[2-(4-bencil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona (Preparación 15, 6,3 g, 18 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (1,5 g) en metanol (100 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa) y se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite™, se añadió paladio al 10% sobre carbón nuevo (2,0 g) y la mezcla se colocó bajo hidrógeno (344,74 kPa) y se calentó a 60 °C durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite™, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 20:1 con hidróxido amónico al 1%) dando 3,8 g (82% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 180,7, 152,6, 135,5, 130,4, 127,5, 124,5, 120,8, 54,3, 46,8, 42,4, 40,7, 31,9, 27,3; EM (PA/IQ) 260,1 (M+H)+.

## Preparación 36

### 2-(4-Bromo-fenil)-propan-2-ol

- 40 Una solución de p-bromobenzoato de metilo (3g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) enfriada hasta -30 °C se trató gota a gota con bromuro de metil magnesio (1 M en éter dietílico, 105,5 mmol, 105,5 ml). Tras completarse la adición, se dejó calentar la suspensión resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió lentamente cloruro amónico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánica y acuosa se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos - acetato de etilo 10:1) dio 2,2 g (79% de rendimiento) de 2-(4-bromo-fenil)-propan-2-ol. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 148,4, 131,4, 126,6, 120,8, 72,5, 31,9; EM (PA/IQ) 197,1, 199,1 (M+H)+.

**Preparaciones 37-40**

2-(3-Bromo-fenil)-propan-2-ol

1-(4-Bromo-fenil)-2-metil-propan-2-ol

2-(5-Bromo-piridin-2-il)-propan-2-ol

3-(5-Bromo-piridin-2-il)-pentan-3-ol

- 5 Los compuestos del epígrafe se prepararon usando 3-bromobenzoato de metilo, 4-bromofenil acetato de metilo, etil-5-bromo-2-carboxipiridina o etil-5-bromo-2-carboxipiridina o bromuro de etil magnesio con cloruro de metileno como disolvente, respectivamente, pero por otra parte se siguió el procedimiento detallado para la Preparación 36.

**Preparación 41****1-(5-Bromo-piridin-2-il)-ciclopentanol**

- 10 El compuesto del epígrafe se preparó usando etil-5-bromo-2-carboxipiridina, 1,4-bis (bromomagnesio) butano y éter dietílico como disolvente, pero por otra parte se siguió el procedimiento general para la Preparación 36. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 164,1, 148,9, 139,5, 120,9, 118,8, 83,2, 42,7, 24,9; EM (PA/IQ) 242,1, 244,1 (M+H)+.

**Preparación 42****2-(6-Bromo-piridin-3-il)-propan-2-ol**

- 15 El compuesto del epígrafe se preparó usando etil-5-bromo-2-carboxipiridina, pero por otra parte se siguió el procedimiento general para la Preparación 36. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 147,2, 144,1, 140,4, 135,8, 127,8, 21,3, 31,9; EM (PA/IQ) 216,2, 218,2 (M+H)+.

**Preparación 43****1-(6-Bromo-piridin-3-il)-ciclopentanol**

- 20 El compuesto del epígrafe se preparó usando etil-5-bromo-2-carboxipiridina, 1,4-bis (bromomagnesio) butano y éter dietílico como disolvente, pero por otra parte se siguió el procedimiento general para la Preparación 36. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 147,5, 142,2, 140,3, 136,4, 127,8, 81,8, 42,3, 24,0; EM (PA/IQ) 242,2, 244,2 (M+H)+.

**Preparación 44****1-(4-Bromo-fenil)-ciclohexanol**

- 25 Se trató 4-bromo-1-yodobenceno (5g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  gota a gota con cloruro de isopropil magnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 23 mmol, 11,5 ml) y después de la adición se agitó 1 hora. Se añadió ciclohexanona (1,5 ml, 14,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se dejó calentar la solución lentamente hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo. Las fases acuosa y orgánica se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-acetato de etilo 20:1) proporcionando 3 g (67% de rendimiento) de 1-(4-bromo-fenil)-ciclohexanol. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 148,8, 131,4, 126,8, 120,8, 73,2, 38,9, 25,6, 22,3.
- 30

**Preparación 45**

- 35 **3-(4-Bromo-fenil)-pentan-3-ol**

El compuesto del epígrafe se preparó usando el procedimiento detallado para la Preparación 44 con 3-pentanona en lugar de ciclohexanona. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,59 (s, 1H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 6H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 145,0, 131,3, 127,7, 120,4, 77,5, 35,2, 8,0.

- 40 **Preparación 46**

**1-(4-Bromo-fenil)-ciclopentanol**

El compuesto del epígrafe se preparó usando el procedimiento detallado para la Preparación 44 con ciclohexanona en lugar de ciclohexanona. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,9 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 1,75 (s, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 146,4, 131,4, 127,2, 120,8, 83,4, 42,2, 24,1.

**Preparación 49****1-(4-Bromo-fenil)-ciclobutanol**

Se cargó un matraz secado a la llama bajo N<sub>2</sub> con 1,4-dibromobenceno (7,52 g, 31,9 mmol) y THF anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió n-BuLi 2,5 M en hexanos (12,8 ml, 32 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se añadió  
 5 ciclobutanona (2 ml, 26,8 mmol) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. Después de una hora, la reacción se vertió en solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml). Las sales se filtraron a través de Celite™ y se lavó con EtOAc (2x20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta un aceite amarillo pálido (5,51 g). El material se podía usar sin purificación adicional. RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 145,5, 131,7, 127,1,  
 10 121,3, 76,8, 37,2, 13,2; EM (PA/IQ) 209,0, 211,0 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

**Preparación 50****4-(4-Bromo-fenil)-tetrahidropiran-4-ol**

El compuesto del epígrafe se preparó usando el procedimiento detallado para la Preparación 44 con 4-oxopirano en place de ciclohexanona. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 38,8, 63,9, 70,6, 121,3, 126,6, 131,7, 147,4.

**15 Preparación 51****1-Bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno**

Se trataron con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 328 mg, 8,2 mmol) 2-(4-bromo-fenil)-propan-2-ol (Preparación 39, 1,77g, 8,2 mmol) y yoduro de metilo (0,5 ml, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y la mezcla se extrajo  
 20 con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-acetato de etilo 200:1) proporcionando 500 mg (27% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 145,4, 131,5, 127,9, 121,0, 76,7, 50,9, 28,1; EM (PA/IQ) 197,0, 199,0 (M+H-OMe)+.

**Preparación 52****25 1-Bromo-4-(1-metoxi-ciclobutil)-benceno**

El compuesto del epígrafe se preparó usando el procedimiento detallado para la Preparación 51 en el compuesto de hidroxilo correspondiente preparado antes. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 142,5, 131,6, 128,4, 121,4, 81,3, 50,8, 33,0, 13,1; EM (PA/IQ) 209,1, 211,1 (M+H-OMe)+.

**Preparación 53****30 1-Bromo-4-(2-metoxi-2-metil-propil)-benceno**

El compuesto del epígrafe se preparó usando el procedimiento detallado para la Preparación 51 en el compuesto de hidroxilo correspondiente preparado antes. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 137,6, 132,4, 131,1, 120,3, 75,2, 49,7, 45,9, 24,9; EM (PA/IQ) 211,1, 213,1 (M+H-OMe)+.

**Preparación 54****35 5-Bromo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina**

Se trató una solución de 2,5-dibromopiridina (9,5 g, 40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,4 g, 60 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente 4-hidroxipirano (3,8 ml, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se añadió a solución de salmuera diluida y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos-acetato de etilo 40:1) proporcionando 9,0 g (87% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 162,0, 147,6, 141,5, 113,5, 111,7, 70,3, 65,7, 32,1; EM (PA/IQ) 258,2, 260,2 (M+H)+.

**Preparación 55****4-(5-Bromo-piridin-2-il)-morfolina**

45 Se calentaron a 120 °C durante 24 horas 2,5-dibromopiridina (7,1 g, 30 mmol), morfolina (1,74 ml, 20 mmol), carbonato de cesio (9,1 g, 28 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (183 mg, 0,2 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (374 mg, 0,6 mmol) en tolueno (20 ml). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite™ y el lecho de Celite™ se lavó con cloroformo. La solución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 200:1) dando

2,9 g (60% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 158,3, 148,7, 140,0, 108,4, 66,8, 45,7; EM (PA/IQ) 243,0, 245,0 (M+H)+.

#### Preparación 56

##### 4-(4-Bromo-fenil)-morfolina

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó usando 1,4-dibromobenceno, pero por otra parte se siguió el procedimiento para la Preparación 55. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 4H); EM (PA/IQ) 242,1, 244,0 (M+H)+.

#### Procedimiento General de Acoplamiento Mediado por Paladio

- 10 El siguiente procedimiento general ilustra el método usado para la N-arilación mediada por paladio del resto pirrolidin-2-ona con el bromuro de arilo correspondiente: En un tubo herméticamente cerrado se añadieron 3-[5-fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona (Preparación 13), bromuro de arilo (1,2 equiv), tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0,05 equiv), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (XANTPHOS) (0,15 equiv), carbonato de cesio (1,5 equiv) y dioxano (7 volúmenes). La mezcla se calentó a 100 °C durante 12 a 24 horas.
- 15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento general anterior:

#### Ejemplo 1

##### 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:

- 20 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 24,8, 31,9, 32,5, 44,7, 46,0, 46,9, 52,9, 55,7, 72,4, 113,9, 114,1, 116,8, 117,1, 119,7, 122,4, 122,5, 125,2, 137,8, 137,9, 138,2, 145,6, 147,9, 158,6, 161,1, 175,5; EM (PA/IQ) 426,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 90/10; Chiralcel OD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/minuto). Tiempos de retención aproximados: t1 = 12,7 minutos; t2 = 14,8 minutos.

#### Ejemplo 2

- 25 **Éster etílico del ácido 4{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-benzoico:**

Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-benzoico: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,46, 166,86, 152,14, 143,83, 134,97, 130,70, 130,55, 127,73, 125,58, 124,55, 120,86, 118,68; Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 71,2; H, 7,4; N, 10,0; Encontrado: C, 70,9; H, 7,4; N, 10,1.

#### Ejemplo 3

- 30 **3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona:**

- 35 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,90, 156,93, 152,14, 139,17, 135,15, 130,75, 130,52, 128,27, 127,64, 124,53, 120,79, 107,02, 66,93, 55,91, 52,96, 46,82, 46,36, 46,18, 44,34, 32,40, 24,75; EM (PA/IQ) 436,2 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 70/30 con dietilamina al 0,025%; Chiralcel OD, 4,6 mm x 25 cm; 1 ml/minuto). Tiempos de retención: t1 = 9,8 minutos; t2 = 12,3 minutos.

#### Ejemplo 4

##### 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

- 40 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,99, 152,05, 145,55, 138,33, 135,23, 130,54, 127,62, 125,16, 124,56, 120,83, 119,64, 72,38, 55,84, 52,80, 47,01, 46,27, 44,89, 32,51, 32,01, 24,71; EM (PA/IQ) 408,4 (M+H)+, 390,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (acetonitrilo/metanol 95/5; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 250 ml/minuto). Tiempos de retención aproximados: t1 = 25 minutos; t2 = 40 minutos.

#### Ejemplo 5

##### 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ome:

- 45 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,57, 152,04, 148,43, 135,35, 132,70, 130,55, 127,58, 124,54, 121,18, 120,79, 116,29, 67,10, 55,84, 52,82, 49,89, 47,19, 46,26, 44,76, 32,54, 24,73; EM (PA/IQ) 435,2 (M+H)+.

**Ejemplo 6****1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,94, 152,15, 143,44, 138,45, 135,25, 130,36, 127,47, 125,83, 124,51, 120,79, 119,63, 83,11, 55,91, 52,94, 47,00, 46,37, 44,90, 42,04, 32,46, 24,69, 24,03; EM (PA/IQ) 416,1 ((M+H)- $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>+</sup>; 434,1 (M+H)<sup>+</sup>. Los enantiómeros se  
5 pudieron separar por HPLC (acetonitrilo/metanol 85/15; Chiralpak AD, 2,1 cm x 25 cm; 20 ml/minuto). Tiempos de retención: t<sub>1</sub> = 7 minutos; t<sub>2</sub> = 11 minutos.

**Ejemplo 7****1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d  
10 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,78 (dd, J = 10,6, 13,5 Hz, 1H), 2,60 (s ancho, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 10H), 1,3 (m, 1H); EM (PA/IQ) 448,2 (M+H)<sup>+</sup>, 430,2 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8****1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-phenyl]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d  
15 175,91, 152,15, 141,99, 138,08, 135,29, 130,55, 127,59, 126,22, 124,50, 120,77, 119,28, 76,98, 55,91, 52,95, 46,96, 46,38, 44,97, 35,21, 32,53, 24,75, 8,06; EM (PA/IQ) 436,1 (M+H)<sup>+</sup>, 418,1 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ )<sup>+</sup>. Los enantiómeros se  
20 pudieron separar por HPLC (metanol; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 250 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 35 minutos; t<sub>2</sub> = 68 minutos (caudal aumentado hasta 290 ml/minuto después de 46 minutos).

**Ejemplo 9****1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona**

1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d  
25 176,0, 152,0, 150,3, 139,7, 135,2, 130,6, 128,9, 127,6, 124,6, 120,8, 118,3, 116,4, 72,7, 55,8, 52,8, 47,1, 46,2, 44,9, 32,6, 32,0, 24,8; EM (PA/IQ) 408,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10****1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
30 d 175,9, 152,0, 138,3, 135,2, 134,1, 131,0, 130,6, 127,6, 124,6, 120,8, 119,7, 71,0, 55,8, 52,8, 49,4, 47,0, 46,2, 44,9, 32,6, 29,4, 24,7; EM (PA/IQ) 422,5 (M+H)<sup>+</sup>. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (metanol; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 250 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 20 minutos; t<sub>2</sub> = 38 minutos.

**Ejemplo 11****1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  
35  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,5, 161,9, 152,1, 138,2, 124,9, 134,9, 130,5, 128,2, 127,8, 124,6, 120,9, 118,7, 71,9, 55,9, 52,9, 46,3, 44,4, 32,4, 30,9, 24,7; EM (PA/IQ) 409,4 (M+H)<sup>+</sup>. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (acetonitrilo/  
metanol 95/5; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 250 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 26 minutos; t<sub>2</sub> = 37 minutos.

**Ejemplo 12****2,2-Dimetil-3-(4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-fenil)-propionitrilo:**

2,2-Dimetil-3-(4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-fenil)-propionitrilo: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  
40  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,0, 152,1, 139,1, 135,2, 130,6, 127,6, 125,0, 124,5, 120,8, 119,6, 55,9, 53,0, 46,9, 46,37, 46,30, 45,0, 33,8, 32,5, 26,7, 24,7; EM (PA/IQ) 431,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13****1-[4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Metoxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d  
45 175,9, 152,1, 142,1, 138,6, 135,3, 130,5, 127,6, 126,6, 124,5, 120,8, 119,6, 76,7, 55,9, 53,0, 50,9, 47,0, 46,4, 44,9,

32,5, 28,2, 24,7; EM (PA/IQ) 422,2 (M+H)+.

#### Ejemplo 14

##### 1-[4-(2-Metoxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

5 1-[4-(2-Metoxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,8, 152,1, 138,0, 135,3, 131,0, 130,5, 129,0, 127,6, 124,5, 120,8, 119,3, 75,5, 55,9, 53,0, 49,6, 47,0, 46,4, 45,9, 45,0, 32,5, 24,9, 24,7; EM (PA/IQ) 436,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 15

##### 1-[4-(1-Metoxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

10 1-[4-(1-Metoxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,0, 152,1, 139,2, 138,8, 135,2, 130,5, 127,6, 127,1, 124,5, 120,8, 119,6, 81,3, 55,9, 53,0, 50,7, 47,0, 46,4, 44,9, 33,1, 32,5, 24,7, 13,1; EM (PA/IQ) 434,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 16

##### 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-piridin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona:

15 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-piridin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,2, 152,1, 150,5, 147,7, 140,7, 135,1, 133,7, 130,6, 127,7, 127,6, 124,6, 121,4, 120,9, 120,0, 55,9, 52,9, 46,8, 46,3, 45,0, 32,5, 24,6; EM (PA/IQ) 427,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 17

##### 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona:

20 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,0, 152,4, 143,5, 138,3, 135,2, 130,6, 127,6, 125,8, 124,6, 120,9, 119,7, 83,3, 54,1, 47,1, 46,6, 44,9, 42,0, 32,44, 24,7, 24,0; EM (PA/IQ) 420,1 (M+H)+.

#### Ejemplo 18

##### 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona:

25 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,0, 152,4, 142,7, 138,8, 135,2, 130,6, 127,6, 124,6, 120,9, 119,8, 76,7, 54,0, 47,0, 46,6, 45,0, 37,2, 32,5, 24,7, 13,2; EM (PA/IQ) 406,2 (M+H)+.

#### Ejemplo 19

##### 1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona:

30 1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,9, 152,6, 145,8, 138,3, 135,3, 130,5, 127,6, 125,3, 124,5, 120,9, 119,7, 73,1, 54,2, 47,0, 46,8, 45,0, 39,1, 32,4, 25,7, 24,7, 22,4; EM (PA/IQ) 434,3 (M+H)+, 416,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

#### Ejemplo 20

##### 1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona:

35 1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,9, 152,6, 141,9, 138,1, 135,3, 130,6, 127,6, 126,2, 124,5, 120,8, 119,3, 77,4, 54,2, 47,0, 46,8, 45,0, 35,2,

32,5, 24,7, 8,1; EM (PA/IQ) 422,3 (M+H)+, 404,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

#### Ejemplo 21

##### 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona:

40 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 176,0, 152,6, 145,5, 138,4, 135,3, 130,6, 127,6, 125,1, 124,5, 120,9, 119,7, 72,5, 54,1, 47,0, 46,7, 45,0, 32,5, 32,0, 24,7; EM (PA/IQ) 394,2 (M+H)+, 376,2 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

#### Ejemplo 22

##### 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxih-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 168,8, 152,9, 145,6, 138,5, 129,8, 129,5, 129,1, 128,9, 125,2, 122,4, 119,5, 119,0, 72,4, 55,5, 52,7, 46,2, 45,8, 32,0, 24,3; EM (PA/IQ) 406,1 (M+H)+.

#### Ejemplo 23

##### 5 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 24,0, 24,7, 32,4, 42,1, 44,7, 46,2, 46,9, 53,0, 55,8, 113,8, 114,0, 116,8, 117,0, 119,6, 122,3, 122,4, 125,8, 137,7, 138,3, 143,5, 148,0, 158,6, 175,0; EM (PA/IQ) 452,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 90/10; Chiralcel OD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t1 = 13,7 minutos; t2 = 16,2 minutos.

#### Ejemplo 24

##### 15 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 21,1, 24,0, 24,6, 32,4, 41,7, 42,0, 45,0, 46,2, 47,0, 52,8, 55,9, 83,3, 119,6, 120,7, 125,8, 128,2, 131,2, 134,0, 135,1, 138,4, 143,3, 149,5, 176,0; EM (PA/IQ) 448,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 25

##### 20 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 21,1, 24,6, 31,9, 32,4, 45,0, 46,2, 47,0, 52,9, 55,9, 72,4, 119,6, 120,7, 125,1, 128,1, 131,2, 134,0, 135,1, 138,3, 145,5, 149,5, 176,0; EM (PA/IQ) 422,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 26

##### 25 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,1, 24,0, 25,8, 33,1, 42,0, 43,2, 46,2, 51,9, 52,7, 55,8, 83,3, 120,7, 124,4, 126,0, 126,1, 127,3, 130,9, 135,8, 142,3, 145,7, 152,2, 173,0; EM (PA/IQ) 448,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 60/40; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t1 = 8,3 minutos; t2 = 10,7 minutos.

#### Ejemplo 27

##### 30 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,1, 25,8, 31,9, 33,1, 43,2, 46,2, 51,9, 52,7, 55,8, 72,4, 120,8, 124,4, 125,5, 126,0, 127,3, 130,9, 135,9, 142,2, 147,7, 152,2, 173,0; EM (PA/IQ) 422,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 60/40; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t1 = 6,9 minutos; t2 = 10,3 minutos.

#### 35 Ejemplo 28

##### 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,5, 31,9, 32,4, 45,0, 46,2, 47,0, 53,1, 55,5, 55,8, 72,3, 112,3, 115,9, 119,6, 122,1, 125,1, 136,9, 138,2, 145,2, 145,7, 156,5, 175,9; EM (PA/IQ) 438,3 (M+H)+.

#### 40 Ejemplo 29

##### 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,0, 24,5, 32,4, 42,0, 45,0, 46,0, 47,0, 52,9, 55,5, 55,8, 83,2, 112,2, 115,9, 119,6, 122,1, 125,8, 136,9, 138,2, 143,6, 145,1, 156,6, 175,9; EM (PA/IQ) 464,4 (M+H)+.

#### 45 Ejemplo 30

##### 3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:

3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,0, 24,9, 25,7, 42,0, 43,9, 46,2, 46,8, 53,0, 55,7, 83,2, 111,5, 111,7, 116,6, 119,5, 122,7, 122,9, 125,8, 128,0, 128,1, 138,4, 143,4, 153,9, 153,9, 161,0, 163,4, 175,6; EM (PA/IQ) 464,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 31

##### 5 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,13 (s, 6H), 1,51-1,69 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,31-2,51 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,79 (dd, 1H, J = 10,4 y 13,6 Hz), 2,84-2,95 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 3,36 (dd, 1H, J = 13,6 y 4,0 Hz), 3,676-3,71 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J = 7,6 y 7,2 Hz); 7,11 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,49 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,8 Hz); EM (PA/IQ) 462,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 32

##### 15 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,1, 24,7, 31,9, 32,4, 38,0, 44,9, 47,0, 58,7, 60,4, 60,7, 72,5, 119,6, 120,5, 124,5, 125,1, 127,6, 130,5, 135,1, 138,3, 145,3, 151,6, 175,9; EM (PA/IQ) 436,2 (M+H)+.

#### Ejemplo 33

##### 20 1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) picos diagnósticos: 24,6, 39,0, 44,9, 46,9, 64,1, 119,8, 125,2, 127,7, 130,5; EM (PA/IQ) 478,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 34

##### 25 1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:

1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,1, 25,8, 33,1, 38,9, 43,2, 46,2, 51,8, 52,7, 55,8, 64,1, 70,6, 120,8, 124,4, 125,6, 126,3, 127,4, 130,9, 135,8, 142,7, 146,7, 152,2, 173,0; EM (PA/IQ) 464,4 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 75/25 con dietilamina al 2%; Chiralpak OJ, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 6,8 minutos; t<sub>2</sub> = 10,6 minutos.

#### Ejemplo 35

##### 30 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,2, 18,3, 22,2, 25,8, 31,9, 33,0, 38,0, 43,3, 51,9, 58,7, 60,3, 60,9, 72,5, 120,4, 124,4, 125,5, 126,1, 127,3, 130,9, 135,8, 142,3, 147,6, 151,9, 173,0; EM (PA/IQ) 450,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 36

##### 35 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,1, 18,2, 22,2, 24,0, 25,8, 33,0, 38,0, 42,1, 43,3, 51,9, 58,7, 58,8, 60,3, 60,9, 83,4, 120,4, 124,4, 126,1, 126,2, 127,3, 130,9, 135,8, 142,4, 145,6, 151,9, 173,0; EM (PA/IQ) 476,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 37

##### 40 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,1, 22,3, 25,9, 31,9, 32,9, 37,9, 43,2, 51,8, 58,8, 60,6, 61,0, 72,5, 113,5, 113,7, 117,1, 117,3, 121,9, 125,5, 126,0, 138,5, 142,2, 147,7, 147,8, 172,6; EM (PA/IQ) 468,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 38

##### 45 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-piperidin-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,1, 18,2, 22,3, 24,0, 25,9, 32,8, 38,0, 42,1, 43,2, 51,8, 58,7, 58,8, 60,6, 61,1, 83,3, 113,5, 113,7, 117,0, 117,2, 121,9, 122,0, 126,0, 126,1, 126,4, 129,3, 138,4, 138,5, 142,2, 145,7, 147,9, 158,5, 160,9, 172,6; EM

(PA/IQ) 494,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 39

##### 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-piperidin-2-ona:

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 17,9, 22,2, 25,8, 31,1, 33,1, 43,2, 46,2, 46,3, 46,8, 51,8, 52,8, 55,8, 120,8, 124,4, 126,6, 127,4, 129,0, 130,9, 135,0, 135,8, 143,2, 152,2, 173,0, 175,2; EM (PA/IQ) 461,5 (M+H)+.

##### Ejemplo 40 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-piperidin-2-ona:

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,1, 25,8, 33,0, 43,3, 46,3, 51,8, 52,2, 52,8, 55,5, 55,9, 69,8, 120,8, 122,7, 122,8, 124,6, 127,0, 127,5, 130,9, 133,3, 135,5, 144,5, 144,9, 12,2, 170,7, 173,3; EM (PA/IQ) 420,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 41

##### 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-piperidin-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-piperidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 13,1, 22,2, 26,0, 33,0, 37,1, 43,2, 46,0, 51,8, 52,9, 55,7, 113,6, 113,9, 117,1, 117,4, 122,3, 122,4, 126,1, 126,3, 142,7, 161,0, 172,6; EM (PA/IQ) 452,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 42

##### 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirrolidin-2-ona:

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,6, 32,6, 44,9, 46,1, 46,8, 52,7, 53,0, 55,7, 112,4, 117,6, 120,9, 122,9, 123,2, 124,6, 127,8, 129,9, 130,5, 134,9, 140,6, 151,9, 152,9, 164,8, 176,3; EM (PA/IQ) 418,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 43

##### 6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona:

6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,1, 25,8, 30,8, 30,9, 33,1, 43,2, 46,2, 51,7, 52,8, 55,9, 118,9, 120,8, 124,5, 127,5, 130,9, 135,0, 135,5, 138,6, 114,9, 152,2, 163,9, 173,4; EM (PA/IQ) 423,4 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 70/30; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 85 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 11,8 minutos; t<sub>2</sub> = 14,6 minutos.

#### Ejemplo 44

##### 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,8, 30,8, 32,2, 44,3, 46,2, 53,1, 55,8, 71,9, 114,0, 114,2, 116,8, 117,0, 118,7, 122,4, 122,5, 128,3, 134,9, 137,3, 137,4, 138,1, 148,0, 148,1, 158,5, 160,9, 161,8, 176,0; EM (PA/IQ) 464,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/isopropanol 85/15; Chiralcel AD, 10 cm x 50 cm; 85 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 16,1 minutos; t<sub>2</sub> = 18,0 minutos.

#### Ejemplo 45

##### 3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona:

3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 24,9, 25,5, 30,8, 43,4, 46,2, 53,0, 55,6, 71,9, 111,5, 111,7, 116,7, 118,7, 122,3, 122,5, 128,1, 128,2, 134,9, 138,1, 153,8, 153,9, 160,9, 161,8, 163,3, 176,1; EM (PA/IQ) 427,3 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 70/30; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 250 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 8,4 minutos; t<sub>2</sub> = 12,9 minutos.

#### Ejemplo 46

##### 1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,10 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,90 (dt, 1H, J = 11,2 y 2,4 Hz), 3,08 (ddd, 1H, J = 14,4, 10,4 y 4,0 Hz), 3,86 (dd, 1H, J = 14,0 y 4,0 Hz), 3,68-3,73 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H, J = 7,6 y 1,2 Hz), 7,10-7,13 (m,

1 h), 7,20-7,24 (m, 2H), 8,29 (dd, 1H, J = 8,8 y 2,8 Hz), 8,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz); EM (PA/IQ) 437,4 3 (M+H)+.

#### Ejemplo 47

##### 6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bi-piridinil-2-ona:

5 6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bi-piridinil-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,1, 22,2, 25,8, 30,8, 33,1, 38,0, 43,3, 51,7, 58,8, 58,9, 60,3, 60,7, 72,0, 118,9, 120,6, 124,4, 127,5, 130,9, 135,0, 135,4, 138,6, 144,9, 151,8, 163,8, 173,4; EM (PA/IQ) 451,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 48

##### 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona:

10 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 18,0, 21,5, 22,2, 25,9, 30,8, 32,9, 37,8, 43,2, 51,7, 58,9, 59,0, 60,6, 60,9, 72,0, 113,7, 113,9, 117,1, 118,9, 122,1, 122,2, 135,0, 1338,0, 138,1, 138,5, 144,9, 147,7, 158,5, 160,9, 164,0, 173,0; EM (PA/IQ) 469,5 (M+H)+.

#### Ejemplo 49

##### 15 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3]bipiridinil-2-ona:

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3]bipiridinil-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 22,2, 25,8, 30,8, 32,8, 43,1, 46,2, 46,3, 51,6, 53,1, 55,8, 72,0, 113,7, 113,9, 117,0, 117,2, 118,9, 122,3, 122,4, 134,9, 138,1, 138,2, 138,4, 144,9, 148,2, 148,3, 160,9, 164,0, 173,0; EM (PA/IQ) 441,5 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (heptano/etanol 50/50 con TFA al 1%; Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm; 20 100 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t1 = 12,1 minutos; t2 = 16,1 minutos.

#### Ejemplo 50

##### 1-4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,80-1,89 (m, 1H), 1,96 (s ancho, 8H), 2,03-2,20 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 4H), 2,80-3,40 (m, 10H), 3,50 (dd, J = 13,3, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,03 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,48 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H); EM (PA/IQ) 448,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 51

##### 1-4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:

1-4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,55 (s, 6H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,68 (dd, J = 13,3, 10,6 Hz, 1H), 2,75-2,90 (m, 4H), 2,95-3,25 (m, 5H), 3,45 (dd, J = 13,7, 3,7 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 6,99 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H); EM (PA/IQ) 422,3 (M+H)+.

#### Ejemplo 52

##### 3-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:

35 3-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,15-1,20 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,77-1,87 (m, 1H), 2,03-2,11 l (m, 1H), 2,30-2,90 (m ancho, 7H), 2,93-3,15 (m, 5H), 3,37 (dd, J = 13,3, 5,5 Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 2H), 7,04 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H); p.f. = 135-137 °C.

#### Ejemplo 53

##### 40 3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:

3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 17,4, 19,5; 19,6, 24,0, 24,9, 31,1, 33,0, 42,0, 44,2, 45,2, 46,9, 47,0, 51,5, 51,6, 54,1, 54,3, 54,5, 83,1, 119,5, 123,4, 123,5, 125,2, 125,8, 127,2, 127,5, 129,8, 130,8, 137,3, 137,5, 138,3, 143,5, 143,6, 150,3, 150,4, 175,9, 176,0; EM (PA/IQ) 448,4 (M+H)+.

#### 45 Ejemplo 61

##### Procedimiento general para el acoplamiento mediado por cobre

Se agitó a reflujo hasta que el análisis por HPLC mostró la desaparición del bromuro de arilo de partida una mezcla de 3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona, 1 equivalente del bromuro de arilo que corresponde al grupo arilo del producto N-arilado, yoduro de cobre (I) (0,1 equivalente), carbonato potásico (1,5 equivalentes) y N-N'-dimetiletilendiamina (0,1 equivalente) en tolueno (5 volúmenes) que contenía agua (0,05-0,5 volúmenes). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite™ y se lavó con tolueno. El filtrado se lavó con agua y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron proporcionando el producto arilado bruto.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 62-71) se prepararon usando el mismo procedimiento general que para el Ejemplo 61.

#### 10 **Ejemplo 62**

##### **1-[6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176,5, 159,0, 152,0, 137,5, 134,9, 130,6, 128,2, 127,8, 124,6, 120,9, 119,6, 76,6, 55,9, 52,9, 46,3, 44,6, 34,95, 34,89, 32,5, 24,8, 8,0; EM (PA/IQ) 437,3 (M+H)<sup>+</sup>. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (acetonitrilo/metanol 92/8; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 25 minutos; t<sub>2</sub> = 50 minutos.

#### **Ejemplo 63**

##### **3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona:**

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,0, 159,9, 152,0, 137,8, 135,0, 132,0, 130,7, 130,5, 127,7, 124,6, 120,9, 111,6, 69,9, 65,8, 55,8, 52,8, 46,8, 46,2, 44,3, 32,5, 32,2, 24,8; EM (PA/IQ) 451,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 64**

##### **1-[6-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[6-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,5, 160,7, 152,0, 138,1, 134,9, 130,5, 128,2, 127,8, 124,6, 120,9, 119,2, 82,9, 55,8, 46,4, 46,3, 44,5, 42,8, 32,5, 25,0, 24,8; EM (PA/IQ) 435,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 65**

##### **1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,00, 152,08, 142,59, 138,82, 135,22, 130,54, 127,63, 125,79, 124,55, 120,83, 119,81, 76,76, 55,85, 52,84, 47,00, 46,27, 44,91, 37,20, 32,51, 24,70, 13,13; EM (PA/IQ) 420,3 (M+H)<sup>+</sup>. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (acetonitrilo/metanol 92/8; Chiralpak AD, 10 cm x 50 cm; 275 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 30 minutos; t<sub>2</sub> = 49 minutos.

#### **Ejemplo 66**

##### **1-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,7, 152,0, 150,8, 144,2, 140,3, 135,2, 134,6, 130,5, 127,7, 124,6, 120,9, 114,2, 71,2, 55,8, 52,7, 46,2, 45,8, 45,6, 32,5, 31,9, 24,5; EM (PA/IQ) 409,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 67**

##### **1-[5-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[5-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,7, 152,0, 150,9, 144,7, 138,3, 135,22, 135,18, 130,5, 127,7, 124,6, 120,9, 114,2, 81,9, 55,8, 52,7, 46,2, 45,7, 45,6, 41,9, 32,5, 24,5, 23,9; EM (PA/IQ) 435,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 68**

##### **3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-oxazol-4-il-fenil)-piperidin-2-ona:**

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-oxazol-4-il-fenil)-piperidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22,2, 25,8, 33,0, 43,3, 46,3, 51,7, 52,9, 55,9, 120,7, 124,4, 126,4, 126,7, 127,3, 129,0, 130,9, 134,0, 135,8, 140,1, 143,7, 151,5, 152,3, 173,0; EM (PA/IQ) 431,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69****3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-2-ona:**

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22,2, 25,6, 25,8, 33,0, 43,3, 46,3, 51,8, 52,9, 55,9, 107,9, 119,9, 120,7, 124,4, 127,0, 127,3, 127,4, 130,9, 135,8, 138,4, 141,3, 142,0, 152,3, 173,1; EM (PA/IQ) 430,3 (M+H)+.

**Ejemplo 70****1-[4-(2-Metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona:**

1-[4-(2-Metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14,2, 22,2, 25,8, 33,0, 43,3, 46,3, 51,7, 52,8, 55,9, 120,7, 124,4, 126,2, 126,6, 127,3, 129,5, 130,9, 133,4, 135,8, 143,3, 152,2, 173,0; EM (PA/IQ) 445,3 (M+H)+.

**Ejemplo 71****3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-oxazol-5-il-fenil)-piperidin-2-ona:**

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 22,2, 25,8, 29,9, 33,0, 43,3, 46,4, 51,6, 52,9, 55,9, 120,7, 121,7, 124,4, 125,2, 126,0, 126,8, 127,4, 130,9, 135,8, 144,0, 150,7, 152,4, 173,1; EM (PA/IQ) 431,5 (M+H)+.

**Ejemplo 72****3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:**

Se añadió trimetil aluminio (2 M en tolueno, 700 ul, 1,4 mmol), gota a gota a una solución de morfolina (124 ul, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a 0 °C. Tras completarse la adición, se retiró el baño frío y se agitó la solución 30 minutos a 23 °C. Se añadió entonces una solución de éster etílico del ácido 4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-benzoico (Ejemplo 2, 150 mg, 0,36 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y la solución se calentó a 70 °C durante aproximadamente 18 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente metanol para inactivar el exceso de especies de metil aluminio y la mezcla se trató entonces con sulfato sódico decahidratado (1,5 g). La mezcla se agitó rápidamente durante 3 horas, se separaron las sales por filtración, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 20:1 con 1% de hidróxido amónico) proporcionando 160 mg (96% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,28, 170,23, 152,12, 141,26, 135,00, 130,88, 130,52, 128,25, 127,71, 124,54, 120,84, 119,35, 67,14, 67,09, 55,90, 54,36, 52,97, 46,81, 46,36, 44,91, 32,48, 24,58; EM (PA/IQ) 463,2 (M+H)+. Los enantiómeros se separaron por HPLC (heptano/etanol 60/40; Chiralcel OJ, 10 cm x 50 cm; 27,5 ml/min). Tiempos de retención aproximados: t<sub>1</sub> = 45 minutos; t<sub>2</sub> = 60 minutos.

Los siguientes compuestos (Ejemplos 73-74) se prepararon de una forma similar.

**Ejemplo 73****1-[4-(4-Metil-piperazin-1-carbonil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,24, 170,11, 152,03, 141,05, 135,03, 131,48, 130,54, 128,28, 127,71, 124,59, 120,86, 119,33, 77,52, 55,85, 55,21, 52,86, 46,83, 46,27, 44,91, 32,52, 24,62; EM (PA/IQ) 476,2 (M+H)+.

**Ejemplo 74****3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-2-ona:**

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-2-ona: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 176,2, 170,1, 152,0, 140,8, 135,1, 132,3, 130,6, 128,0, 127,7, 124,6, 120,9, 119,3, 55,8, 52,8, 49,1, 46,9, 46,2, 44,9, 43,5, 32,5, 26,8, 25,9, 24,8, 24,6; EM (PA/IQ) 461,2 (M+H)+. Los enantiómeros se pudieron separar por HPLC (acetoniitrilo/metanol 5/95; Chiralpak AD, 4,6 mm x 25 cm; 1 ml/min). Tiempos de retención: t<sub>1</sub> = 8,9 minutos; t<sub>2</sub> = 19,1 minutos.

**Ejemplo 75****3-(2-Piridin-4-il-benciliden)-pirrolidin-2-ona:**

El compuesto del epígrafe se preparó por reacción entre 2-piridin-4-il-benzaldehído y *N*-acetilpirrolidinona usando el Procedimiento general del aldol 1. RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 172,6, 149,9, 148,5, 140,0, 133,7, 132,8, 130,3, 128,9, 128,7, 128,4, 124,8, 40,0, 26,4; EM (PA/IQ) 252,1 (M+H)+.

**Ejemplo 76****3-[2-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona:**

Se agitó a temperatura ambiente durante una hora una solución de 3-(2-piridin-4-il-benciliden)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 77, 500 mg, 2 mmol) y yoduro de metilo (150  $\mu$ l, 2,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió metanol (5 ml) para mejorar la solubilidad y luego se añadieron 10 equiv de yoduro de metilo. La mezcla se calentó a 40 °C durante 18h, luego se calentó a 75 °C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, se añadió metanol y luego se repitió el proceso tres veces (para eliminar el yoduro de metilo). El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (151 mg, 4,0 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (5x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 50:1 con 1% de hidróxido amónico) proporcionando 313 mg (58% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 172,9, 144,4, 135,8, 133,4, 130,9, 129,5, 128,8, 128,5, 128,3, 127,0, 126,1, 54,8, 52,2, 45,9, 40,0, 31,5, 26,5; EM (PA/IQ) 269,2 (M+H)+.

**Ejemplo 77****15 3-[2-(1-Metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

Se colocó una mezcla de 3-[2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 78), 308 mg, 1,15 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (300 mg) en metanol (20 ml) bajo 344,74 kPa de hidrógeno y se calentó a 50 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 310 mg (99% de rendimiento) del compuesto del epígrafe. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 180,1, 144,5, 136,8, 129,9, 127,1, 126,6, 126,2, 56,7, 46,7, 42,7, 40,6, 37,2, 33,9, 33,6, 33,5, 27,7; EM (PA/IQ) 273,2 (M+H)+.

Los compuestos de los Ejemplos 80-83 se prepararon a partir de la correspondiente 3-(2-piridin-4-il-benciliden)-pirrolidin-2-ona N-arilada usando procedimientos análogos a los que se han usado para los Ejemplos 1-62, condiciones generales de acoplamiento mediado por paladio.

**25 Ejemplo 78****1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,3, 144,4, 142,9, 138,6, 136,7, 130,0, 127,2, 126,8, 126,2, 125,8, 119,8, 76,6, 56,6, 46,9, 46,5, 45,4, 37,2, 34,0, 33,8, 33,3, 25,1, 13,2; EM (PA/IQ) 419,3 (M+H)+.

**30 Ejemplo 79****1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,3, 146,0, 144,4, 138,1, 136,7, 130,0, 127,2, 126,8, 126,2, 125,4, 119,6, 73,1, 56,6, 46,9, 46,6, 45,4, 37,2, 34,0, 33,8, 33,3, 25,72, 25,1, 22,4; EM (PA/IQ) 447,3 (M+H)+, 429,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

**Ejemplo 80****35 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona:**

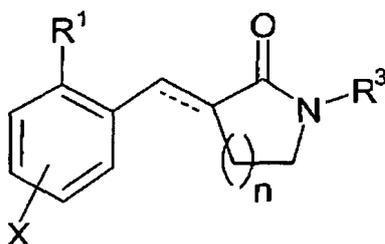
1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,3, 145,7, 144,4, 138,2, 126,7, 130,0, 127,2, 126,8, 126,2, 125,2, 119,7, 72,4, 56,6, 46,9, 46,6, 45,4, 37,2, 34,0, 33,8, 33,3, 25,1; EM (PA/IQ) 407,3 (M+H)+, 389,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

**Ejemplo 81**

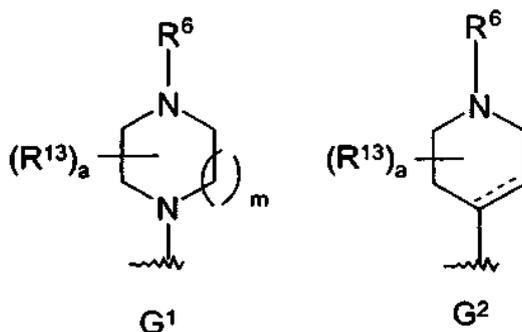
40 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 175,3, 144,4, 143,6, 138,3, 136,7, 130,0, 127,2, 126,8, 126,2, 125,8, 119,7, 56,6, 46,9, 46,6, 45,4, 42,1, 37,2, 34,0, 33,8, 33,3, 25,1, 24,0; EM (PA/IQ) 433,3 (M+H)+, 415,3 (M+H-H<sub>2</sub>O)+.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula G<sup>1</sup> o G<sup>2</sup> representada a continuación,



a es cero a ocho;

m es uno a tres;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o uno a tres átomos de flúor, o aril(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)) en el que el resto arilo es fenilo, naftilo o heteroaril-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, en el que el resto heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridilo, pirimidilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo y benzoisotiazolilo y q es cero, uno, dos, tres o cuatro y en los que dichos restos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, ciano y -SO<sub>t</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde t es cero, uno o dos;

15 cada uno de R<sup>13</sup> es, de forma independiente, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un puente alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) desde uno de los átomos de carbono de anillo del anillo de piperazina o piperidina de G<sup>1</sup> o G<sup>2</sup>, respectivamente, hasta el mismo u otro átomo de carbono de anillo o un nitrógeno de anillo del anillo de piperazina o piperidina de G<sup>1</sup> o G<sup>2</sup>, respectivamente, que tenga un sitio de unión disponible, o a un átomo de carbono de anillo de R<sup>6</sup>, cuando R<sup>6</sup> tiene una estructura de anillo que tenga un sitio de unión disponible;

20 X es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>t</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) donde t es cero, uno o dos, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> o -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

25 cada uno de R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se selecciona, de forma independiente, de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo y naftilo, pudiendo estar dicho fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, ciano y -SO<sub>t</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) donde t es cero, uno o dos; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroalquilo de 5 a 7 miembros que puede contener de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno; o

30 R<sup>3</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, donde g es cero a tres y B es fenilo, naftilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes y en el que cada uno de los anillos fenilo, naftilo y heteroarilo anteriores está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, hidroxicicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-, heterocicloalquilo, hidroxiheterocicloalquilo y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-heterocicloalquilo, en los que cada resto cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo puede estar sustituido de forma independiente con desde uno a tres grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo;

35

cuando B es un anillo fenilo, naftilo o heteroarilo, o cada uno de dichos anillos está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de fenilo, naftilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo heteroarilo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en el que cada sustituyente fenilo, naftilo o heteroarilo seleccionado de forma independiente puede él mismo estar sustituido con desde uno a tres sustituyentes alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

o cuando B es un anillo fenilo, naftilo o heteroarilo, cada uno de dichos anillos está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de (a) lactona formada a partir de -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH con un -COOH orto, donde t es uno, dos o tres; (b) -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, en el que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan de forma independiente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y bencilo, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 5 a 7 miembros que puede contener de cero a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno además del nitrógeno del grupo -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, en el que cuando cualquiera de dichos heteroátomos es nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o bencilo, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes; (c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NCOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> en el que v es cero, uno, dos o tres y -COR<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo lactama de 4 a 6 miembros; y, (d) -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> en el que cada R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> se selecciona, de forma independiente, de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heteroalquilo de 4 a 7 miembros que puede contener de cero a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno;

en la que la línea de trazos indica dobles enlaces opcionales;

n es uno, dos o tres; y

una sal farmacéuticamente aceptable o isómero óptico del mismo.

**2.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>3</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>B, donde g es cero y B se selecciona de fenilo y piridilo.

**3.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dicho resto cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) de dichos sustituyentes hidroxicicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

**4.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dicho resto heterocicloalquilo que tiene de 4 a 8 átomos, de dichos uno a tres sustituyentes opcionales, se selecciona de tetrahidropirranilo, morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, oxetanilo y tetrahydrofuranilo.

**5.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros de dichos uno a tres sustituyentes opcionales se selecciona de piridilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo.

**6.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dichos grupos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> de dicho sustituyente -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroalquilo de 6 miembros seleccionado de piperidina, N-alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)piperazina y morfolina.

**7.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que dichos grupos -COR<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> de dicho sustituyente -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NCOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo lactama de 5 o 6 miembros, y v es 1.

**8.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que se ha formado una lactona a partir de dicho sustituyente -CH<sub>2</sub>OH, con dicho sustituyente -COOH orto.

**9.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y bencilo, R<sup>13</sup> es metilo, X es flúor, metilo o metoxi, a es 1 o 2, m es 1 o 2 y n es 1 o 2.

**10.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por

3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,

1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,

3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,

1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,

1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,

1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,

- 1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona.  
 1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Metoksi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 5 1-[4-(2-Metoksi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Metoksi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-piridin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona.  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 10 1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-(2-piperazin-1-il-bencil)-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-benciliden]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 15 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[5-metoksi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[5-metoksi-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 20 3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperioin-2-ona,  
 25 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona,  
 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperidin-2-ona,  
 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-piperidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-piperidin-2-ona,  
 30 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-piperidin-2-ona,  
 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-piperidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona,  
 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona,  
 35 3-[2-Fluoro-6-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 6'-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona,

- 3-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']-bipiridinil-2-ona,  
 3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-6'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']-bipiridinil-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 5 3-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(2,5-Dimetil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[6-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 10 1-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[5-(1-Hidroxi-ciclopentil)-piridin-2-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-oxazol-4-il-fenil)-piperidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-pirazol-1-il-fenil)-piperidin-2-ona,  
 1-[4-(2-Metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-piperidin-2-ona,  
 15 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-oxazol-5-il-fenil)-piperidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 1-[4-(4-Metil-piperazine-1-carbonil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(piperidin-1-carbonil)-fenil]-pirrolidin-2-ona y sales farmacéuticamente  
 aceptables e isómeros ópticos de los mismos.
- 20 **11.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por  
 (R)-3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 25 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 30 (R)-1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 35 (R)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (R)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,  
 (R)-3-[2-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,

- (R)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-3-[2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]bencil]pirrolidin-2-ona,  
 (R)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]piperidin-2-ona,  
 (R)-1-[6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (R)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 5 (R)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[5-Fluoro-2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirrolidin-2-ona,  
 10 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclopentil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclohexil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 15 (S)-1-[6-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-hidroxicil)pentil]fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 20 (S)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]piperidin-2-ona,  
 (S)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[2-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]-3-[2-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]bencil]pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[5-fluoro-2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]piperidin-2-ona,  
 25 (S)-1-[6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-piridin-3-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-1-[4-(1-Hidroxi-ciclobutil)-fenil]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-pirrolidin-2-ona,  
 (S)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]-1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirrolidin-2-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o estado patológico en un mamífero seleccionado de depresión, ansiedad, depresión con ansiedad concomitante, distimia, trastorno de estrés posttraumático, fobias de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), TOC con síndrome de Tourette comórbido, trastorno límite de la personalidad, trastorno de sueño, psicosis, convulsiones, discinesias, síntomas de enfermedad de Huntington o Parkinson, espasticidad, supresión de convulsiones originadas por epilepsia, isquemia cerebral, anorexia, lipotimias, hipocinesia, traumatismos craneales, dependencias químicas, eyaculación precoz, trastorno del estado de ánimo y del apetito asociado con síndrome premenstrual (SPM), enfermedad inflamatoria del intestino, modificación del comportamiento alimentario, bloqueo del deseo de carbohidratos, trastorno disfórico en fase lútea tardía, síntomas asociados con el abandono del tabaco, trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastornos del sueño, trastorno por desfase horario, disfunción de la cognición, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, dependencias y adicciones químicas seleccionadas de dependencias de, o adicciones a la

5 nicotina o productos derivados del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o cocaína; ludopatía; tricotilomanía; cefaleas, ictus, lesión cerebral traumática (LCT), psicosis, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multinfarto, epilepsia, demencia senil del tipo Alzheimer (DA), enfermedad de Parkinson (EP), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) y síndrome de Tourette en un mamífero.

**14.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.