

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 312**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2008 E 08742520 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2144905**

54 Título: **Agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

04.04.2007 US 921759 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.03.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BILODEAU, MARK, T.;
NANDA, KAUSIK, K. y
TROTTER, B. WESLEY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 312 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

Agentes terapéuticos

Antecedentes de la invención

5 La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico debilitante caracterizado por una combinación de síntomas negativos (embotamiento afectivo, retraimiento, anhedonia) y positivos (paranoia, alucinaciones, delirios), así como notables déficits cognitivos. Aunque, actualmente, se desconoce la etiología de la esquizofrenia, la enfermedad parece estar producida por una compleja interacción de factores biológicos, ambientales y genéticos. Los antipsicóticos atípicos constituyen la primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia y, más recientemente, del trastorno bipolar. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes esquizofrénicos no se tratan adecuadamente con la medicación de la que se dispone en la actualidad. Aunque hay una serie de agentes antipsicóticos atípicos actualmente disponibles, estos agentes son objeto de una alta tasa de abandono debido a la insatisfacción por parte del paciente y/o del médico en lo que respecta a su eficacia o seguridad/tolerabilidad. Se cree que la farmacología de los antipsicóticos atípicos es la base de su capacidad para lograr ser eficaces en los síntomas positivos mediante el antagonismo hacia los receptores D₂ de la dopamina y 5-HT_{2A} de la serotonina. Estas actividades tienen un cierto grado de eficacia en los síntomas negativos, pero también contribuyen a producir efectos secundarios adversos. Estos efectos secundarios adversos incluyen aumento de peso/efectos metabólicos (que se cree que están asociados con el antagonismo hacia 5-HT_{2C} y el antagonismo hacia los receptores H₁ de la histamina), efectos extrapiramidales y secreción de prolactina (que se cree que están asociados con el antagonismo hacia los receptores D₂ de la dopamina), sedación (que se cree que está asociada con el antagonismo hacia los receptores α1 adrenérgicos y el antagonismo hacia los receptores H₁ de la histamina) y deterioro cognitivo (que se cree que está asociado con el antagonismo hacia los receptores muscarínicos M₁). Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica por agentes antipsicóticos atípicos con una mejor eficacia en los síntomas positivos, síntomas negativos y/o la disminución de los efectos secundarios adversos.

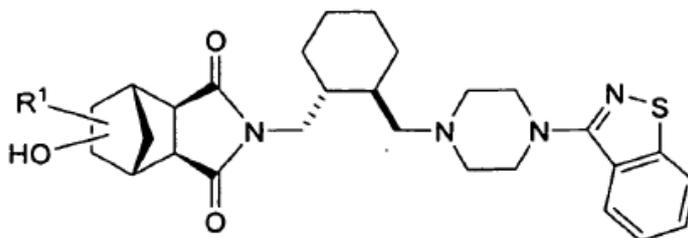
En el documento JP8333368; documento EP0464846; Ishizumi *et al.*, *Chem. Pharm. Bull* 43 (12), 2139-2151 (1995); y Cipolline *et al.*, *J. Med. Chem.* 34, 3316-3328 (1991), se describen ejemplos de agentes antipsicóticos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos que son antipsicóticos atípicos y que son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción de la neurotransmisión de la dopamina D₂ y la serotonina 5-HT_{2A}.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula I:



I

en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con 1-6 átomos de flúor, en la que R¹ y el grupo hidroxilo del anillo están unidos al mismo átomo de carbono;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la presente realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es alquilo C₁₋₃ que no está sustituido o está sustituido con 1-6 átomos de flúor.

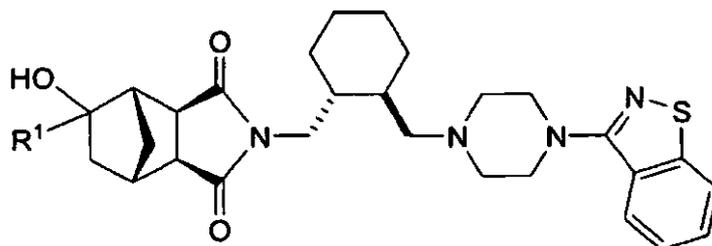
Además, en la presente realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en:

- (1) metilo,
- (2) etilo,

- (3) *n*-propilo,
- (4) isopropilo,
- (5) trifluorometilo y
- (6) trifluoroetilo.

5 Además, en la presente realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es metilo. Además, en la presente realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es etilo. Además, en la presente realización, la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es trifluorometilo.

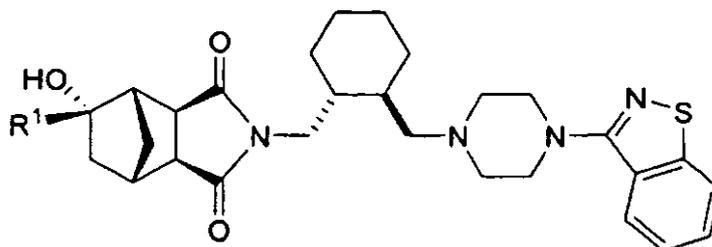
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula la:



la

10 en la que R¹ se define en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

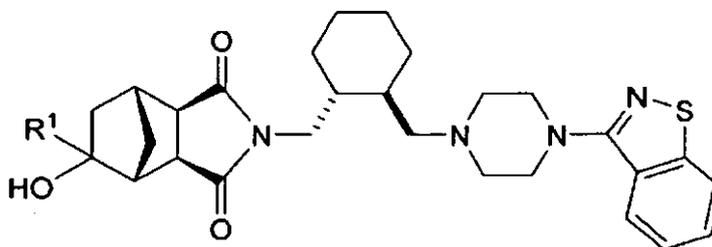
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula la':



la'

15 en la que R¹ se define en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

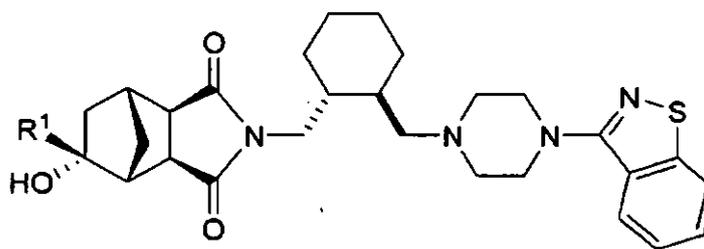
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula lb:



lb

en la que R¹ se define en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula lb':



Ib'

en la que R¹ se define en la presente memoria;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los presentes compuestos de los ejemplos de la presente memoria y sus sales farmacéuticamente aceptables, y enantiómeros y diastereómeros individuales de los mismos.

10 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y, por tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretende incluir todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros de mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados dentro del ámbito de la presente invención. La presente invención pretende englobar la totalidad de dichas formas isoméricas de estos compuestos.

15 Como se sabe en la técnica, las síntesis independientes de estos diastereómeros o de sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir mediante la modificación apropiada de la metodología revelada en la presente memoria. Es posible determinar su estereoquímica absoluta mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de una configuración absoluta conocida. Si se desea, es posible separar las mezclas racémicas de los compuestos de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar tales como la cristalización fraccional o la cromatografía. Habitualmente, la reacción de acoplamiento es la formación de sales con el uso de una base o un ácido enantioméricamente puro. Después, se pueden convertir los derivados diastereoméricos en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. También es posible separar la mezclas racémicas de los compuestos directamente mediante procedimientos cromatográficos, utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos son conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva, con el uso de materiales iniciales ópticamente puros o reactivos de una configuración conocida mediante procedimientos conocidos en la técnica.

30 Como los expertos en la técnica aprecian, halo o halógeno, como se usa en la presente memoria, pretenden incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De igual manera, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆, se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de modo que alquilo C₁₋₆ incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo designado como sustituido independientemente con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de dichos sustituyentes.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, sales férricas, sales ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, sales manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibencil-etilen-diamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, terobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico,

clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de la presente invención también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Para ejemplificar la invención se presenta el uso de los compuestos descritos en los ejemplos y en la presente memoria.

Los presentes compuestos son útiles en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico asociado con la disfunción de la neurotransmisión de la dopamina D₂ y la serotonina 5-HT_{2A} en un paciente tal como un mamífero en necesidad de dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Además de primates, especialmente, de seres humanos, se puede tratar una variedad de otros mamíferos según dicho procedimiento.

La presente invención se dirige además a un procedimiento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos asociados con la disfunción de la neurotransmisión de la dopamina D₂ y la serotonina 5-HT_{2A} en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéutico.

El sujeto tratado es, generalmente, un mamífero, en particular, un ser humano, varón o mujer, a quien se desea someter a terapia. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del presente compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo estudiado por el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario. Se reconoce que cualquier experto en la técnica puede afectar a los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente que en ese momento esté afectado por los trastornos, o mediante el tratamiento profiláctico de un paciente afectado por dichos trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procedimientos en los que puede haber un retraso, una interrupción, una pausa, un control o una detención de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de los trastornos, así como la terapia profiláctica para retrasar la progresión o reducir el riesgo de padecer las afecciones mencionadas, particularmente, en un paciente que esté predispuesto a sufrir dicha enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente memoria, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con una composición farmacéutica pretende englobar un producto que comprende el/los ingrediente/s activo/s y el/los ingrediente/s inerte/s que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, la complejación o la agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" pretende significar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con el resto de los ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo. Se entenderá que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención a un individuo en necesidad de tratamiento.

La utilidad de los compuestos según la presente invención como antipsicóticos atípicos se puede demostrar mediante la metodología bien conocida en la técnica. En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos resultaron tener actividad en los ensayos de referencia, al mostrar antagonismo de alta afinidad por los receptores D₂ de la dopamina, 5-HT_{2A} de la serotonina y adrenérgicos α_{2C}, agonismo parcial hacia los receptores 5-HT_{1A} y una débil afinidad hacia los receptores 5-HT_{2C}, H₁ de la histamina y M₁.

Con respecto a otros compuestos de imida tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 5.532.372 (expedida el 2 de julio de 1996) y la solicitud de patente japonesa JP 8-333368 (publicada el 17 de diciembre de 1996), los presentes compuestos presentan propiedades inesperadas tales como las relativas a una mayor estabilidad metabólica, biodisponibilidad oral, seguridad y/o selectividad con respecto a los receptores pertinentes. En general, los presentes compuestos poseen antagonismo de afinidad relativamente elevada por los receptores D₂ de la dopamina, 5-HT_{2A} de la serotonina y adrenérgicos α_{2C}, agonismo parcial hacia los receptores 5-HT_{1A} y afinidad débil hacia receptores 5-HT_{2C}, H₁ de histamina y M₁. En base a este perfil de receptores, se espera que los presentes compuestos sean eficaces contra los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. También se espera que los presentes compuestos se toleren relativamente bien. También se espera que los presentes compuestos sean menos propensos a causar aumento de peso y trastornos metabólicos relacionados con el tratamiento en comparación con los antipsicóticos atípicos actualmente comercializados.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, entre los que se incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno

psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias o inducido por fármacos (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetaminas y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos de "espectro esquizofrénico" tales como trastornos de la personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedades asociadas con la psicosis (como la depresión mayor, trastorno maníaco-depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos, incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia por infarto múltiple, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirios, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimentarios compulsivos; trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos; depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos del aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluyendo autismo, trastornos de la atención, incluyendo el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta; trastornos relacionados con el receptor de NMDA tales como autismo, depresión, mala memoria benigna, trastornos de aprendizaje en la infancia y traumatismo craneal cerrado; trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes acinético-rígido (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, complejo de demencia de parkinsonismo-ELA y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o la debilidad muscular, incluyendo temblores; disquinesias, [incluyendo temblor (tal como temblor en reposo, temblor postural y temblor intencionado), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonías (incluyendo, mioclonía generalizada y mioclonía focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, distonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escritor y distonía hemipléctica)]; incontinencia urinaria; daño neuronal, incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, zumbido, pérdida y deficiencia de audición y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y narcolepsia.

De los trastornos anteriores, son de particular importancia el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo, incluyendo autismo, trastornos de atención que incluyen trastorno de déficit de atención/hiperactividad, autismo, trastornos de tics, incluyendo el síndrome de Tourette, trastornos de ansiedad, incluyendo fobias y trastorno de estrés postraumático, trastornos cognitivos asociados con la demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, espasticidad, mioclonías, espasmo muscular, zumbido, y pérdida y deficiencia de audición.

En una realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos son, en particular, demencia, delirios, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del Manual "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos cognitivos entre los que se incluyen demencia, delirios, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo relacionado con la edad. Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos cognitivos" incluye el tratamiento de los trastornos mentales descritos en el manual DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión "trastornos cognitivos" pretende incluir trastornos similares a los descritos en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos de ansiedad. Los trastornos de ansiedad son, en particular, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y ataques de pánico. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta

- edición del Manual “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos de ansiedad como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo y el ataque de pánico. Como se usa en la presente memoria, la expresión “trastornos de ansiedad” incluye el tratamiento de los trastornos mentales descritos en el manual DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión “trastornos de ansiedad” pretende incluir trastornos similares a los descritos en otras fuentes de diagnóstico.
- En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o la psicosis. Las patologías de esquizofrenia o psicosis son, en particular, esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada, y trastorno psicótico inducido por sustancias. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del Manual “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada, y el trastorno psicótico inducido por sustancias. Como se usa en la presente memoria, la expresión “esquizofrenia o psicosis” incluye el tratamiento de los trastornos mentales descritos en el manual DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión “esquizofrenia o psicosis” pretende incluir trastornos similares a los descritos en otras fuentes de diagnóstico.
- En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias y las conductas adictivas. Los trastornos relacionados con sustancias y las conductas adictivas son, en particular, la demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. En la actualidad, la revisión del texto de la cuarta edición del Manual “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la demencia persistente, el trastorno amnésico persistente, el trastorno psicótico o el trastorno de ansiedad inducido por el abuso de sustancias; y la tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Como se usa en la presente memoria, la expresión “trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas” incluye el tratamiento de los trastornos mentales descritos en el manual DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso médico y científico. Así pues, la expresión “trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas” pretende incluir trastornos similares a los descritos en otras fuentes de diagnóstico.
- En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento del dolor. Las realizaciones particulares del dolor son dolor de huesos y de articulaciones (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico y dolor neuropático.
- En otra realización específica, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de la obesidad, y de trastornos alimentarios asociados con una ingesta excesiva de alimentos y las complicaciones asociadas con los mismos. En la actualidad, la obesidad se incluye en la décima edición de “International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)” (Organización Mundial de la Salud, 1992) como una afección médica general. La revisión del texto de la cuarta edición del Manual “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la obesidad en presencia de factores psicológicos que afectan a la afección médica. Como se usa en la presente memoria, la expresión “obesidad o trastornos alimentarios asociados con una ingesta excesiva de alimentos” incluye el tratamiento de las afecciones médicas y los trastornos descritos en ICD-10 y DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para las afecciones médicas generales, y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico de la Medicina. Así pues, la expresión “obesidad o trastornos alimentarios asociados con una ingesta excesiva de alimentos” pretende incluir afecciones y trastornos similares a los descritos en otras fuentes de diagnóstico.
- Los presentes compuestos también son útiles en un procedimiento para la prevención, el tratamiento, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades, los trastornos y las afecciones indicados en la presente memoria. Los presentes compuestos también son útiles en un procedimiento para la prevención, el tratamiento, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades, los trastornos y las afecciones anteriormente mencionados en combinación con otros agentes. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, la prevención, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, de manera que la combinación de los fármacos sea más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Dicho/s otro/s fármaco/s se puede/n administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para el/los mismo/s, simultánea a o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente a uno o más fármacos

distintos, se puede desear una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más otros fármacos se administren en diferentes momentos que se solapen. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores que cuando se usan cada uno individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención, no sólo con otro compuesto activo, sino también con otros dos o más compuestos activos. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usen en la prevención, el tratamiento, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades o las afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para ellos, simultánea a o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención. La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así pues, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al otro agente, generalmente, variará de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos, en general, también estarán en el intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se usará una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en combinación. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del/de los otro/s agente/s.

Por consiguiente, los presentes compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las presentes indicaciones u otros fármacos que afectan a los receptores o a las enzimas que bien aumentan la eficacia, la seguridad y la conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. El presente compuesto y el otro agente se pueden administrar simultáneamente, bien en terapia concomitante o en una combinación fija.

En una realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con agentes contra el Alzheimer; inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE, incluyendo ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos antiamiloides.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5-HT₂ y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentrixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midafur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, tricofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, ziprasidona, zolazepam, zolpidem y sales y combinaciones de los mismos, y similares, o el presente compuesto se puede administrar en combinación con el uso de procedimientos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperidén (opcionalmente, en forma de su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (bezhexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor A2a de la adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de la serotonina y agonistas del receptor de la dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzacepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno.

5 Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el presente compuesto, pueden estar en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. La perfenazina, el clorprotixeno, la clozapina, el haloperidol, la pimozida y la risperidona se usan comúnmente en una forma no salina. Por lo tanto, el presente compuesto se puede emplear en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzhexol, bromocriptina, biperidén, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona

20 En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un antidepresivo o ansiolítico, incluyendo inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (incluyendo tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminaoxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor liberador de corticotropina (FLC), antagonistas del α -adrenorreceptor, antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzoazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente, agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (FLC). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxán, gepirona e ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, I.C.V., inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante pulverizado por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contengan vehículos y adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades o las proporciones especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Este término en relación con una composición farmacéutica pretende englobar un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, la complejación o la agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el presente compuesto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en la afección o el proceso patológico. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Las composiciones farmacéuticas dirigidas a un uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas con una buena presentación y un sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos pueden estar sin revestir o ser revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida en un periodo más largo de tiempo. Las composiciones para un uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, con carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Se pueden preparar

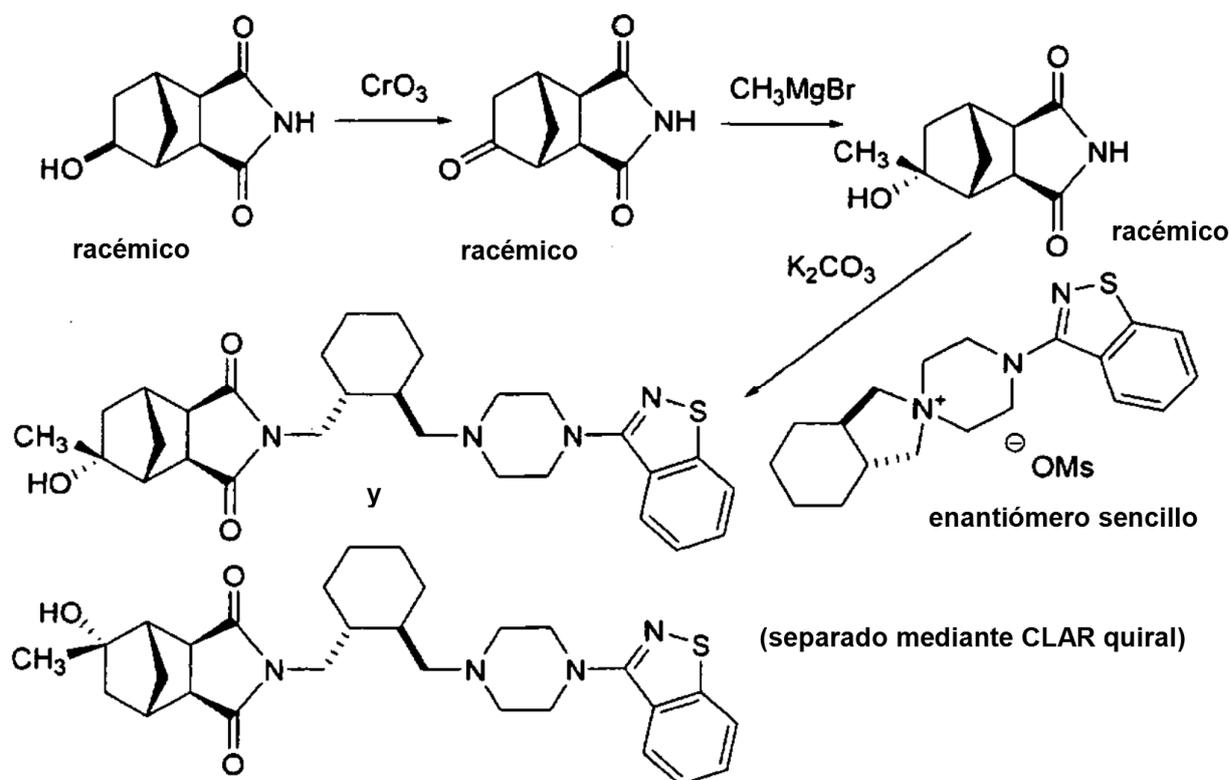
suspensiones acuosas, suspensiones oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones de aceite-en-agua, y suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica.

5 Los presentes compuestos también son útiles en un procedimiento para la prevención, el tratamiento, el control, la
mejoría o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades, los trastornos y las afecciones indicadas en la
presente memoria. La dosis del ingrediente activo de las composiciones de la presente invención se puede variar;
sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica
adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a los pacientes (animales y seres humanos) en necesidad de
10 dicho tratamiento en dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del
efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un
paciente a otro en función de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, del peso del paciente, de las dietas
especiales que el paciente esté siguiendo, de la medicación concurrente y de otros factores reconocidos por los
expertos en la técnica. Generalmente, se administran niveles de dosis de entre 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal
15 al día al paciente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos de la tercera edad. El intervalo de dosis será,
generalmente, de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día, que se administrará en una sola dosis o en
múltiples dosis. En una realización, el intervalo de dosis será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al
día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; y en otra realización más, de
aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se
20 pueden proporcionar en una formulación de dosificación sólida, tal como una que comprenda aproximadamente de
0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo o que comprenda de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo.
La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprenda
aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para una
administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a
25 1.000 miligramos de ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 400, 500,
600, 750, 900 y 1.000 miligramos de ingrediente activo para realizar un ajuste sintomático de la dosis en el paciente
que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, tal como una vez o
dos veces al día.

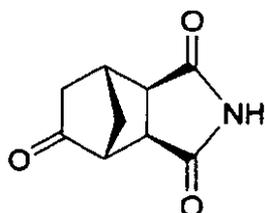
En los siguientes esquemas y ejemplos, se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de la
presente invención. Los materiales de partida y los productos intermedios necesarios, en algunos casos, se
30 encuentran comercialmente disponibles, o se pueden preparar según los procedimientos de la bibliografía o como se
ilustra en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar empleando reacciones
como las mostradas en los siguientes esquemas, además de otras manipulaciones estándar que son conocidas en
la bibliografía o están ejemplificadas en los procedimientos experimentales. La numeración de los sustituyentes
mostrada en los esquemas no se correlaciona necesariamente con la usada en las reivindicaciones y, a menudo, por
35 claridad, se muestra un único sustituyente unido al compuesto en el que se permiten múltiples sustituyentes según
las definiciones anteriores de la presente memoria. Las reacciones usadas para generar los compuestos de la
presente invención se preparan empleando reacciones como las mostradas en los esquemas y ejemplos de la
presente memoria, además de otras manipulaciones estándar tales como la hidrólisis de ésteres, la escisión de
grupos protectores, etc., que son conocidas en la bibliografía o están ejemplificadas en los procedimientos
40 experimentales.

En algunos casos, el producto final se puede seguir modificando, por ejemplo, mediante la manipulación de
sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación,
alquilación, acilación e hidrólisis que son comúnmente conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos,
se puede variar el orden de realización de los siguientes esquemas de reacción con el fin de facilitar la reacción o
45 evitar la formación de productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la
invención se pueda comprender de una manera más completa. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y, en
ningún caso, se han de considerar como restrictivos de la invención.

EJEMPLO 1

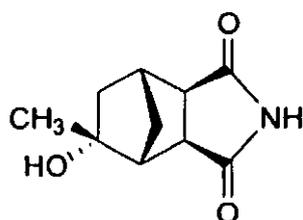


Etapa 1: rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3,5(4H)-triona



- 5 Se disolvió trióxido de cromo (2,7 g) en ácido sulfúrico concentrado (2,3 ml) y agua (10 ml). Se añadieron 12,17 ml de esta solución en gotas a una solución a 0°C de rac-(3aS,4R,5S,7R,7aR)-5-hidroxi-hexahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3-diona (4,21 g) (preparada mediante la modificación de los procedimientos de la publicación de patente japonesa n.º JP 8-333368, 17 de diciembre de 1996) en 20 ml de acetona. Tras 1 h, se añadió 2-propanol (20 ml) y se agitó la reacción durante 30 min (se disipó el color naranja). Se filtró la reacción a través de Celite y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH (98:2) proporcionó 4 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- 10

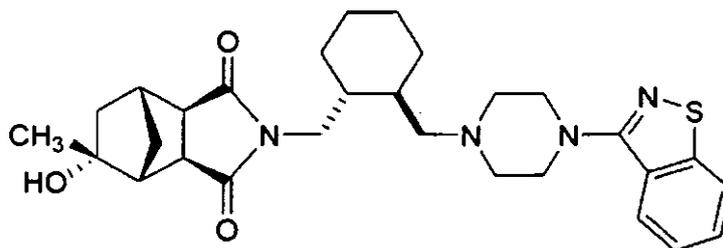
Etapa 2: rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3-diona



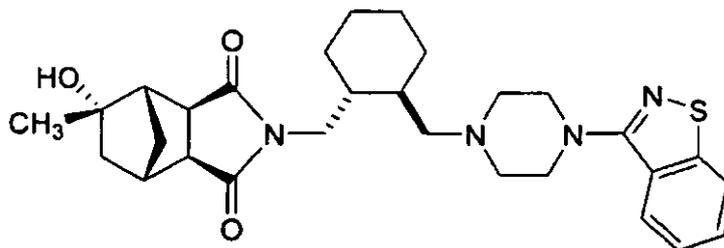
- 15 A una solución a -78°C de rac-(3aS,4S,7S,7aR)-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3,5(4H)-triona (1,08 g, 6,03 mmol) (Kosakowski, Jerzy; Zawadowski, Teodor; Balicka, Eliza., *Acta Poloniae Pharmaceutica* (1997), 54(6),

479-481) en 50 ml de THF anhidro, se añadió bromuro de metilmagnesio (5,02 ml de una solución 3M en THF, 15,07 mmol). Tras 2 h, se añadieron 3 ml más de solución de bromuro de metilmagnesio. Tras otras 2 h, se añadieron 2 ml más de solución de bromuro de metilmagnesio. Tras un total de 6 h a -78°C, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con ácido acético (1,725 ml, 30,1 mmol) (despacio). Se añadieron 200 ul de agua, y se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y 2 ml de MeOH. Se secó la mezcla sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando una espuma blanca. Se disolvió la espuma en MeOH al 5%/CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho corto de sílice, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco roto.

10 Etapa 3: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona



y (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona

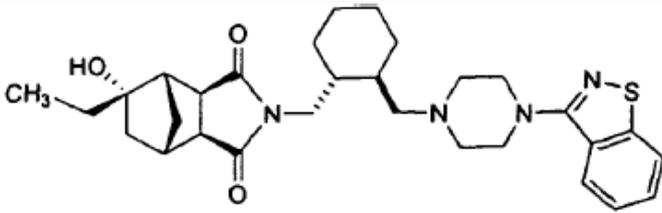
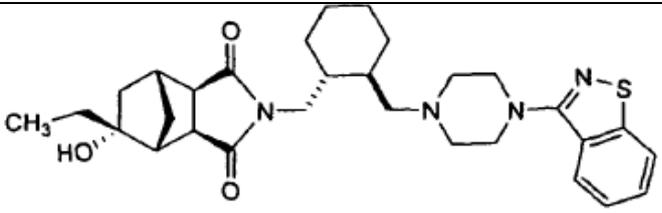
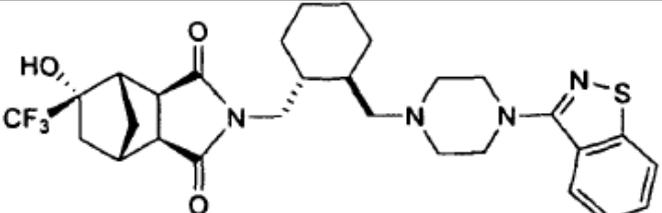
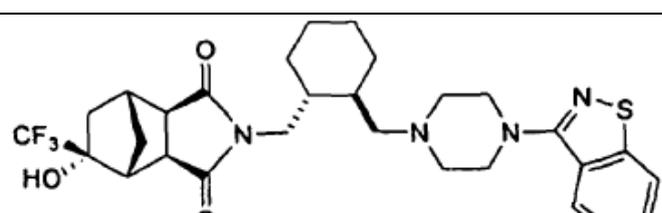


15 A una solución de rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona (88 mg, 0,451 mmol) en tolueno (5 ml) y DMF (1,8 ml), se añadieron metanosulfonato de *trans-R,R*-3a,7a-octahidroisoidolio-2-espiro-1'-[4'-(1,2-benzisotiazol-3-il)]piperazina (191 mg, 0,451 mmol) y carbonato de potasio (125 mg, 0,902 mmol). Se calentó la reacción a 110°C durante 23 h, luego se retiró del calor. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua, y se lavó la solución acuosa una vez más con acetato de etilo. Se secaron las
 20 soluciones orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo with EtOAc/hexanos, dando 189 mg de una mezcla de los dos compuestos del título. La CLAR preparativa (Chiralcel OD, EtOH al 60%/hexanos + dietilamina al 0,1%) proporcionó: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-
 25 [((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona y (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-
 [((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona. (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-
 [((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-
 metanoisoidol-1,3-diona. Tiempo de retención = 4,6 min. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3,94 (dd, 1H, J = 13,4 Hz); 3,53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3,50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,34 (dd, 1H, J = 13,10 Hz); 2,73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2,68-2,59 (m, 6 H); 2,48 (s, 1 H); 2,23 (dd, 1H, J = 13,7 Hz); 1,89 (da, 1H, J = 14 Hz); 1,74 (dd, 1H, J = 13,5 Hz); 1,67 (da, 2H, J = 12 Hz); 1,61-1,51 (m, 3H); 1,48 (d, 2H, J = 11 Hz); 1,41 (s, 3H); 1,38 (dd, 1H, J = 13,3 Hz); 1,27-1,09 (m, 4H); 1,06-0,96 (m, 2H). EMAR (IES) calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523,2738 [M+H]⁺; encontrada: 523,2713. Afinidad *in vitro* (K_i) sobre receptores humanos: 5HT_{1A} (nativo): 8nM; α2C: 9nM; α2A: 59nM; D₂: 1nM; 5HT_{2A}: < 10nM; D₃: 2nM; 5HT_{2C}: 16nM; H₁: 371nM; D₁: 457nM; α1A: 31nM; α1D: 82nM; hERG: 644nM. Potencia funcional (Cl₅₀) sobre receptores humanos: CE₅₀ de 5HT_{1A} = 98 (máx. del 77%); α2C: 160nM; α2A: 1.217nM; 5HT_{2A}: 32nM; D₂: 25nM; D₁: 1.650nM; 5HT_{2C}: 1.707nM; H₁: 3.100nM; hERG: 4.000nM. (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-
 35 [((1R,2R)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-metilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona. Tiempo de retención = 5,2 min. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,80 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8 Hz); 7,35 (t, 1H, J = 8 Hz); 3,95 (dd, 1H, J = 13,4 Hz); 3,53 (t, 3H, J = 5 Hz); 3,50 (d, 1H, J = 7 Hz); 3,34 (dd, 1H, J = 13,10 Hz); 2,73 (d, 1H, J = 7 Hz); 2,68-2,59 (m, 6 H); 2,48 (s, 1H); 2,23 (dd, 1H, J = 13,7 Hz); 1,89 (da, 1H, J = 13 Hz); 1,74 (dd, 1H, J = 13,5 Hz); 1,70-1,46 (m, 7H); 1,41 (s, 3H); 1,37 (dd, 1H, J = 13,3 Hz); 1,27-1,09 (m, 4H); 1,06-0,96 (m, 2H). EMAR (IES) calc. para C₂₉H₃₈N₄O₃S: 523,2738 [M+H]⁺; encontrada: 523,2708.

Los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron como se muestra anteriormente, pero sustituyendo la rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-hidroxi-5-alquilhexahidro-1H-4,7-metanoisoidol-1,3-diona apropiadamente sustituida según

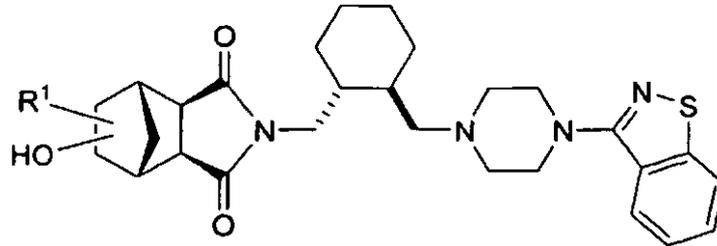
lo descrito en los esquemas y los ejemplos anteriores. Los materiales iniciales necesarios se adquirieron comercialmente, estaban descritos en la bibliografía o fueron fácilmente sintetizados por parte de cualquier experto en la técnica de la síntesis orgánica.

TABLA 1

Compuesto	Nomenclatura	EM M+1
	(3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-etilhexahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisindol-1,3-diona	537,2867
	(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-etilhexahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisindol-1,3-diona	537,2863
	(3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-trifluorometilhexahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisindol-1,3-diona	577,2432
	(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)]piperazin-1-il]metil)ciclohexil)metil]-5-hidroxi-5-trifluorometilhexahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisindol-1,3-diona	577,2433

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



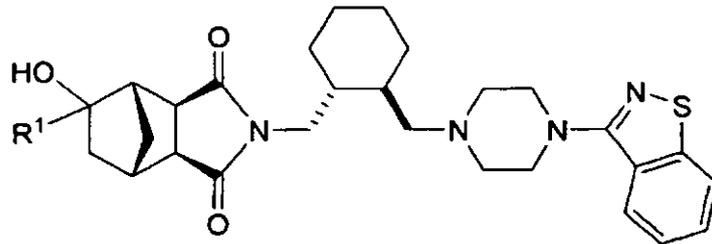
I

en la que:

5 R¹ es alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o que está sustituido con 1-6 átomos de flúor, en la que R¹ y el grupo hidroxilo del anillo están unidos al mismo átomo de carbono;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

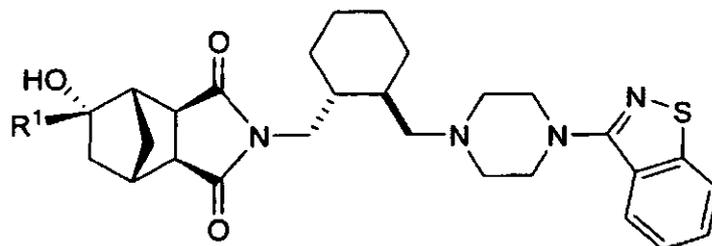
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:



Ia

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

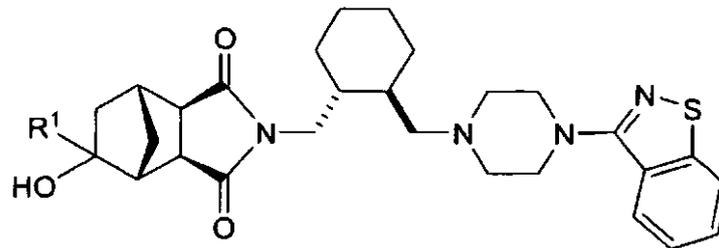
3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula Ia':



Ia'

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

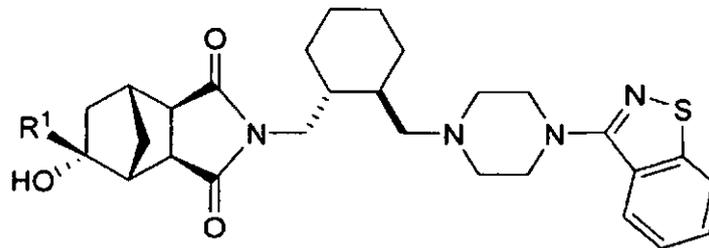
4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ib:



Ib

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 4 de fórmula Ib':



Ib'

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₃ que no está sustituido o está sustituido con 1-6 átomos de flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R¹ está seleccionado del grupo que consiste en:

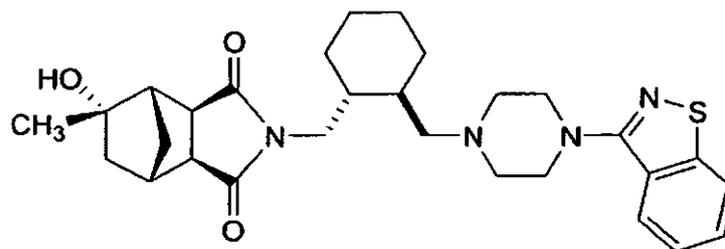
- 10
- (1) metilo,
 - (2) etilo,
 - (3) *n*-propilo,
 - (4) isopropilo,
 - (5) trifluorometilo y
 - (6) trifluoroetilo.

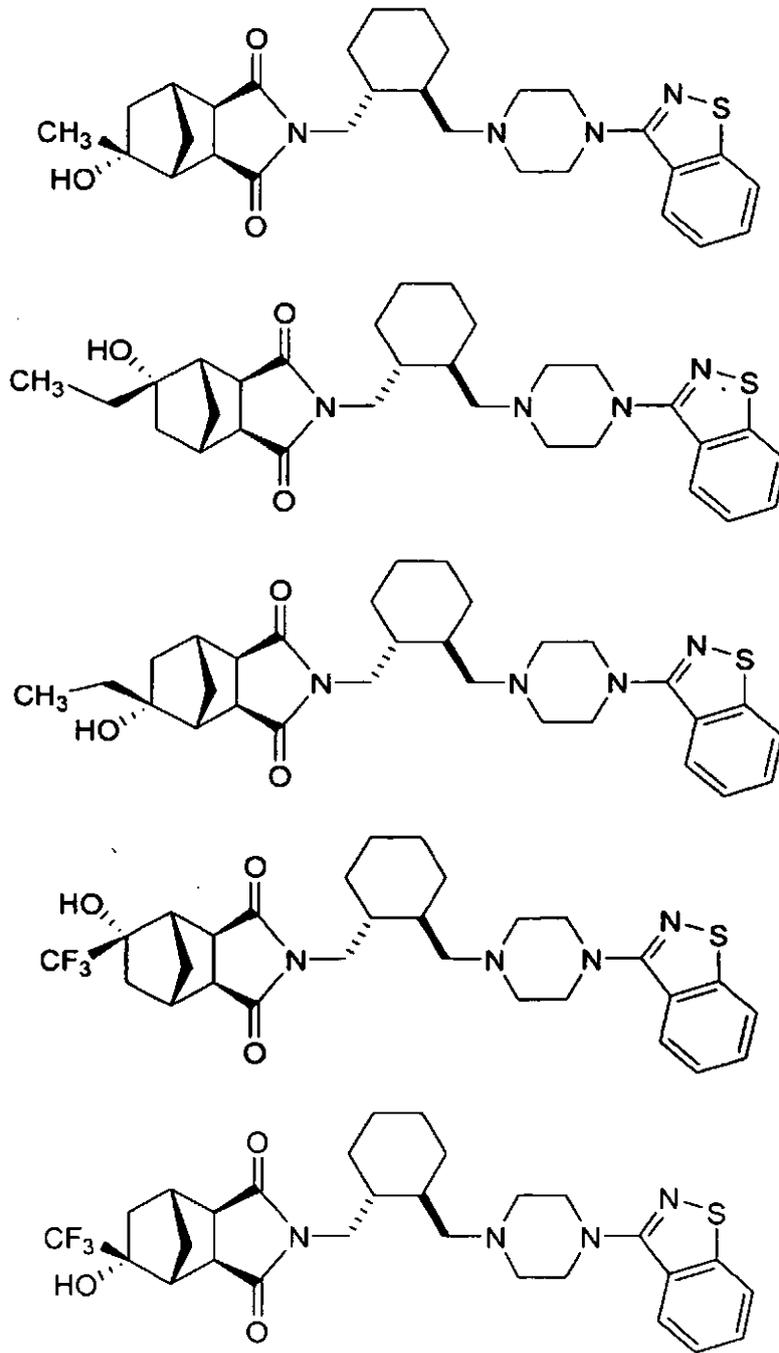
15 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ es metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ es etilo.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ es trifluorometilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 que está seleccionado del grupo que consiste en:





5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquier reivindicación anterior.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en medicina.

10 14. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno psicótico.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, el tratamiento del trastorno bipolar, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el aumento de la cognición o el tratamiento de la ansiedad en un paciente mamífero en necesidad del mismo.