

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 066**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009 E 09802482 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2326645**

54 Título: **Compuesto con actividad serotoninérgica, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que lo comprende**

30 Prioridad:

29.07.2008 EP 08425516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2013

73 Titular/es:

**AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. (100.0%)
Viale Amelia, 70
00181 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**ALISI, MARIA ALESSANDRA;
CAZZOLLA, NICOLA;
COSTI, ROBERTA;
DI SANTO, ROBERTO;
FURLOTTI, GUIDO;
GUGLIELMOTTI, ANGELO y
POLENZANI, LORENZO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 399 066 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

Compuesto con actividad serotoninérgica, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que lo comprende.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de 2H-pirrol[3,4-c]quinolina, a un procedimiento para su preparación, a su uso farmacéutico, y a una composición farmacéutica que lo comprende. La invención también se refiere al uso de un nuevo compuesto de 2H-pirrol[3,4-c]quinolina para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de trastornos del sistema serotoninérgico.

Técnica anterior

Entre las muchas clases conocidas de receptores de serotonina, los receptores de 5HT₄ se han detectado en la vejiga urinaria, en el sistema gastrointestinal, en el músculo liso y músculo cardíaco, y en regiones específicas del sistema nervioso central (Eglen RM et al., Central 5-HT₄ receptors. Trends Pharmacol. Sci. 1995; 16(11): 391-8; Hedge SS y Eglen RM, Peripheral 5-HT₄ receptors. FASEB J. 1996; 10(12): 1398-407). Los compuestos con actividad agonista, agonista parcial y antagonista con respecto a los receptores de 5HT₄ son potencialmente ventajosos en el tratamiento farmacológico de trastornos de la movilidad intestinal, y trastornos del sistema nervioso central, de incontinencia urinaria y de arritmia cardíaca (Bockaert J. et al., 5-HT₄ receptors. Curr. Drug Targets - CNS Neurol. Disord. 2004, 3(1): 39-51; Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters - roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. Aliment Pharmacol. Ther. 2004; 20 (Supl. 7): 3-14).

También se sabe que ciertos fármacos que son activos sobre el sistema serotoninérgico son capaces de controlar dolor crónico, y en particular dolor neuropático.

El dolor crónico representa una serie de patologías que, de media, sufre alrededor de 10-20% de la población adulta. El dolor crónico está asociado generalmente con estados clínicos caracterizados por lesiones crónicas y/o degenerativas.

El dolor crónico difiere del dolor agudo principalmente por la duración. El dolor agudo tiene una duración de unos pocos días o semanas, correlacionado con la recuperación del suceso que provocó el dolor (trauma, quemaduras, esfuerzos intensos, intervenciones quirúrgicas o dentales, y similares). Por otro lado, el dolor crónico persiste durante meses e incluso años, provocando tensión muscular, movilidad limitada, fatiga, pérdida de apetito y apatía. El dolor crónico también se puede manifestar de manera recurrente, con intervalos de semanas, meses o incluso años, o puede estar asociado con patologías crónicas. Los ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor crónico son artritis reumatoide, osteoartritis, fibromialgia, neuropatías, etcétera [Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

El dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es a menudo debilitante, y es una causa de pérdida de capacidad de trabajo y de mala calidad de vida. De este modo, también tiene como consecuencia daño económico y social.

Los fármacos analgésicos usados actualmente en el tratamiento de dolor neuropático incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antidepresivos, analgésicos opioides, y anticonvulsivos [Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

Sin embargo, el dolor crónico, y en particular el dolor neuropático, es notoriamente difícil de tratar con los fármacos actualmente disponibles. En consecuencia, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido siempre uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica.

Además, a pesar de los numerosos esfuerzos de investigación dirigidos a identificar un compuesto analgésico adecuado, hay un número significativo de pacientes cuyo estado de dolor todavía carece de un tratamiento adecuado [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76].

Las solicitudes de patentes WO 2004/101 548 y WO 2005/013 989 se refieren al uso de compuestos de indazol para preparar una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor neuropático.

Se considera que un número de compuestos que son activos en el sistema serotoninérgico, en particular como antagonistas del receptor de 5HT₄, son capaces de tener actividad analgésica.

Los compuestos que son activos sobre el sistema serotoninérgico tienen un número de efectos adversos y efectos secundarios debido a su baja selectividad con respecto a los diversos receptores serotoninérgicos. Específicamente, se sabe que la categoría general de receptores serotoninérgicos está subdividida en diversos subtipos, por ejemplo 5HT_{1(A-F)}, 5HT_{2(A-C)}, 5HT₄, 5HT₆ o 5HT₇, que están situados de forma diversa en los diversos sistemas, por ejemplo

en el sistema nervioso central y/o periférico, en el sistema digestivo y en el sistema cardiovascular. Los efectos de la interacción de compuestos activos con los receptores serotoninérgicos difieren según la localización de estos receptores.

5 La baja selectividad fuerza a menudo a una interrupción o a evitar el tratamiento en el caso de tipos particulares de pacientes que, además de la presencia de dolor crónico, presentan patologías concomitantes en sistemas específicos, tales como el sistema cardiovascular.

10 Específicamente, la interacción con el sistema serotoninérgico, e incluso más particularmente con subreceptores específicos tales como 5HT_{2A}, puede dar lugar a sucesos adversos en el sistema cardiovascular, incluyendo efectos sobre el ritmo cardíaco.

15 Generalmente, se conocen los compuestos de pirroloquinolina. Estos compuestos incluyen en su fórmula química un pirrol fusionado con una quinolina para dar un sistema tricíclico. Dependiendo de la posición de fusión, se pueden distinguir diversas clases de pirroloquinolinas.

Los compuestos de 2H-pirrol[3,4-b]quinolina se describieron en la solicitud de patente JP 2005/306774 como sustancias farmacéuticas con actividad antibacteriana.

20 Los compuestos de pirrol[3,4-b]quinolina se describieron en la patente US nº 6.335.346 como sustancias farmacéuticas con efecto sedante o hipnótico.

25 Los compuestos de pirrol[3,2-c]quinolina se describieron en la solicitud de patente internacional WO 95/05660 como sustancias capaces de actuar como inhibidores de quinurenina-3-hidroxilasa (KYN-OH) que son potencialmente útiles en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos, por ejemplo isquemia cerebral y/o hipoxia, enfermedad de Parkinson, epilepsia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y similares.

30 Los compuestos de pirrol[3,2-c]quinolina también se describieron en la solicitud de patente internacional WO 99/09029 como sustancias capaces de inhibir la secreción de ácido gástrico, que son potencialmente útiles para tratar úlceras gástricas.

35 Los compuestos de hexahidro-2H-pirrol[3,4-c]quinolina se describieron en las patentes US nº 4.268.513, US nº 4.350.814 y nº 4.440.768 como sustancias farmacéuticas con actividades antipsicóticas, analgésicas y antidepresivas.

40 Los compuestos de pirrol[3,4-c]quinolin-1-ona se describieron en las patentes US nº 6.323.216 y nº 6.413.978 como sustancias farmacéuticas con actividad antagonista del receptor serotoninérgico de 5HT₃ que son potencialmente útiles como agentes antieméticos y antitúxicos y en diversas patologías del sistema nervioso central, por ejemplo ansiedad, depresión, esquizofrenia, psicosis, demencia de Alzheimer y demencia senil.

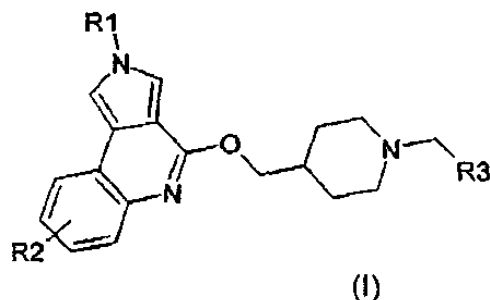
45 Los compuestos de 5H-pirrol[3,4-c]quinolina se describieron en la patente US nº 5.908.932 como sustancias farmacéuticas con actividad agonista, antagonista, y agonista inversa sobre receptores cerebrales de GABA (ácido γ -aminobutírico) y potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, ansiedad y convulsiones, en el tratamiento de sobredosis por benzodiazepinas, y para mejorar la atención.

Descripción de la invención

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que nuevos compuestos de 2H-pirrol[3,4-c]quinolina son capaces de interactuar con el sistema serotoninérgico, con afinidad elevada por el receptor serotoninérgico de 5HT₄.

Además, sorprendentemente, se ha encontrado también que estos nuevos compuestos tienen poca afinidad o ninguna por el receptor de 5HT_{2A}, y de este modo tienen efectos adversos mínimos sobre el sistema cardiovascular.

55 De este modo, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (1):



en la que:

5 R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo alquilalcoxi;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃;

10 R3 es (i) un átomo de hidrógeno; (ii) un grupo alquilo lineal o ramificado; (iii) un grupo alquilalcoxi; (iv) un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en los que el grupo alquilo contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, y el grupo arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, -OH, -NR'R'', -NO₂, -CF₃, -CO₂R', R'CON(R'')-, R'SO₂N(R'')-, y R'R''NSO₂-, en los que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; (v) R^{iv}R^vNCO(CH₂)_n-, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^{iv} y R^v, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, -OH, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₃, -SO₂NH₂ y -NHSO₂-alquilo de C₁₋₃; y (vi) C_γ-(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un grupo alicíclico de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N y O, opcionalmente N-sustituido con un grupo alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono,

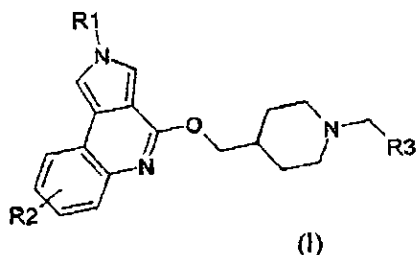
las sales de adición de ácidos de los mismos con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, y las sales de adición de bases de los mismos con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

30 La capacidad para interactuar con el sistema serotoninérgico, y en particular con el receptor serotoninérgico de 5HT₄, hace a estos compuestos particularmente útiles en el tratamiento de patologías que implican este receptor, y potencialmente ventajosos en el tratamiento farmacológico de trastornos de la movilidad intestinal, y trastornos del sistema nervioso central, de incontinencia urinaria y de arritmia cardíaca. En particular, se ha observado que los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de dolor crónico, y en particular de dolor neuropático.

La elevada selectividad por otros receptores serotoninérgicos, en particular los receptores de 5HT_{2A}, reduce los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular encontrados en el caso de otros fármacos que son activos sobre el sistema serotoninérgico.

Los compuestos de la presente invención son así útiles como principios activos farmacéuticos, en particular para trastornos de la movilidad intestinal, y trastornos del sistema nervioso central, de incontinencia urinaria y de arritmia cardíaca, preferentemente dolor crónico, y más preferentemente dolor neuropático.

De este modo, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



en la que R1, R2 y R3 son como se describen anteriormente,

- 5 sus sales de adición de ácidos con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, y sus sales de adición de bases con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de formula (I) como se describe previamente, y sus sales de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptables, para uso farmacéutico.

- 15 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de formula (I) como se describe previamente, y sus sales de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de trastornos de movilidad intestinal, y trastornos del sistema nervioso central, de incontinencia urinaria y de arritmia cardíaca.

- 20 En un aspecto preferido adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de formula (I) como se describe previamente, y sus sales de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica que es activa en el tratamiento de dolor crónico, en particular dolor neuropático.

- 25 Los ejemplos típicos de patologías caracterizadas por dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumas, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia trigeminal, y síndrome postherpético.

- Preferentemente, R1 es un átomo de hidrogeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene preferentemente 1-6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, o un grupo alquilalcoxi, preferentemente con 1-6 átomos de carbono.

- 30 Ventajosamente, R1 es un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene preferentemente 1-6 átomos de carbono. Más preferentemente, R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene preferentemente 1-6 átomos de carbono. Ventajosamente, R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 3 grupos OH.

- 35 Preferentemente, R2 es un átomo de hidrogeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo lineal o ramificado, que contiene preferentemente 1-3 átomos de carbono, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃. Más preferentemente, R2 es un átomo de hidrogeno, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃.

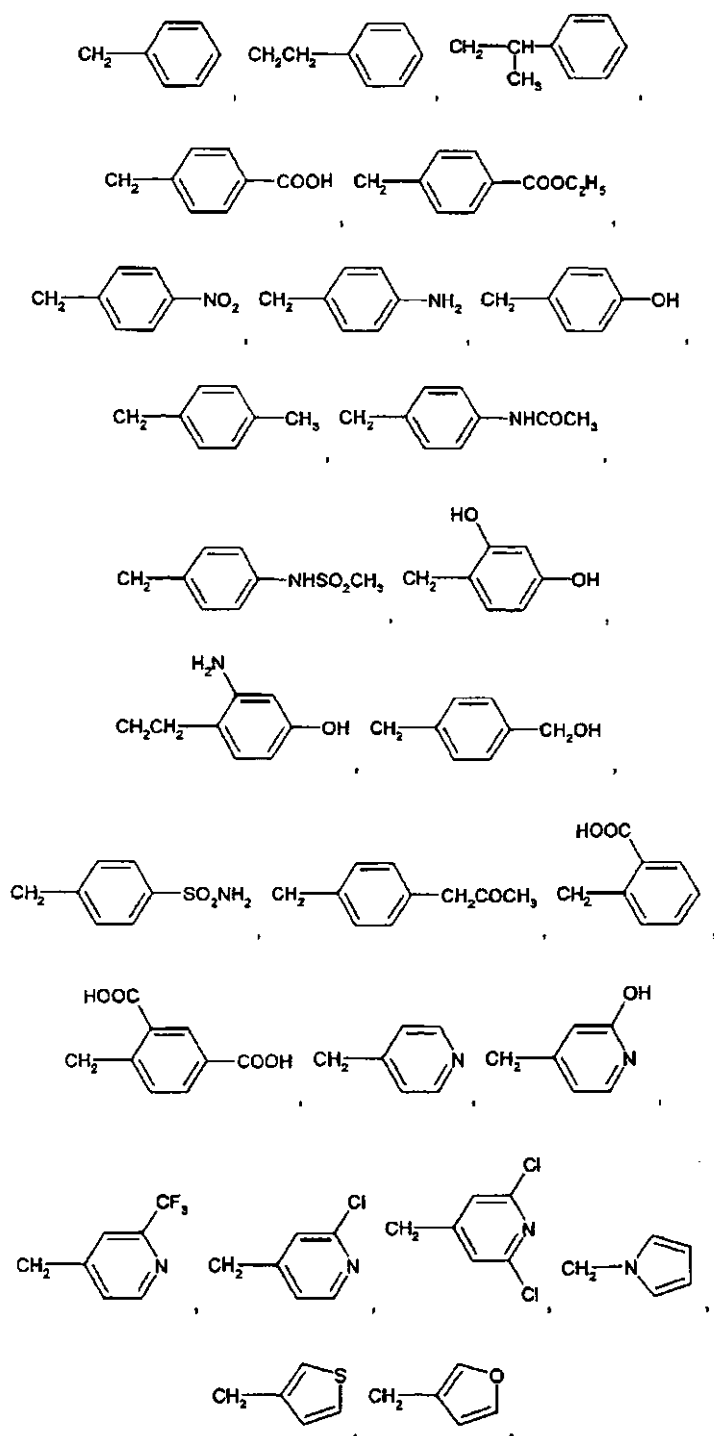
- 40 Ventajosamente, R3 se escoge del grupo que comprende (i) un átomo de hidrógeno; (ii) un grupo alquilo lineal o ramificado, que contiene preferentemente 1-6 átomos de carbono; (iii) un grupo alquilalcoxi, que contiene preferentemente 1-6 átomos de carbono; (iv) un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos de un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, -OH, -NR'R'', -NO₂, -CO₂R', R'CON(R'')-, R'SO₂N(R'')- y R'R''NSO₂-, en los que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono; (v) R^{iv}R^vNCO(CH₂)_n-, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^{iv} y R^v, que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo heteroarilo; y (vi) C_γ(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un grupo heterocíclico saturado escogido del grupo que comprende morfolina, piperidina, N-metilpiperazina y pirrolidina.

- 50 Incluso más ventajosamente, R3 se escoge del grupo que comprende (i) un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono; (ii) un grupo arilalquilo, en el que el grupo arilo puede estar sustituido con un sustituyente escogido de un grupo alcoxi que contiene 1-3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, -NR'R'', -CO₂R', R'CON(R'')-, R'SO₂N(R'')- y R'R''NSO₂-, en los R' y R'', que pueden ser iguales o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono; (iii) R^{iv}R^vNCO(CH₂)_n-, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^{iv} y R^v, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo arilo; y (iv) C_γ(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un resto

de morfolina o piperidina.

El grupo arilo o heteroarilo que forma parte del grupo arilalquilo o heteroarilalquilo, que se puede representar por el grupo R3 como se describe anteriormente, puede ser un grupo derivado de benceno, naftaleno, piridina, quinolina, isoquinolina, pirazina, quinoxalina, pirimidina, quinazolina, piridazina, cinolina, furano, benzofurano, isobenzofurano, pirrol, indol, isoindol, tiofeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, imidazol, bencimidazol, pirazol, indazol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, bencisoxazol, tiazol y benzotiazol; preferentemente benceno, piridina, furano, benzofurano y pirrol.

10 Los ejemplos típicos de grupos arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituidos, que se pueden representar mediante el grupo R3 descrito anteriormente, se ilustran aquí más abajo:



Los ejemplos típicos de compuestos representados mediante la fórmula (I) mencionada anteriormente se ilustran en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

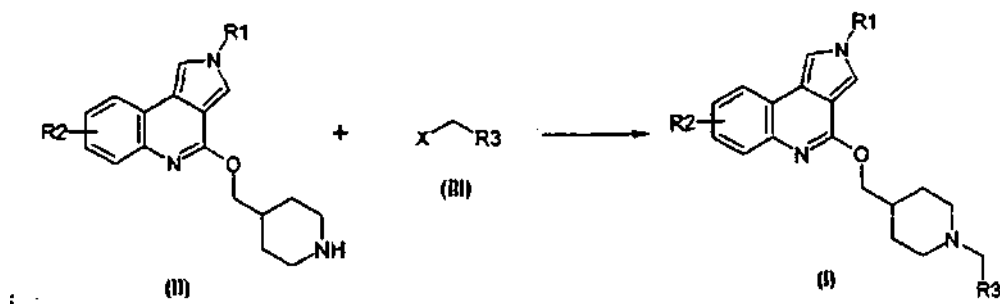
Compuesto	R1	R2	R3
1	H	Cl	CH ₃
2	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
3	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
5	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
6	CH ₃	H	CONH-C ₆ H ₅
7	CH ₃	H	C ₆ H ₅
9	CH ₃	H	CH ₂ -N-morfolina
10	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-NO ₂)
11	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-NH ₂)
12	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-COOC ₂ H ₅)
12a	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-COOH)
13	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-NHCOCH ₃)
14	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-NHSO ₂ CH ₃)
15	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ OH)
16	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-CH ₂ COCH ₃)
17	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(2-COOCH ₃)
17a	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(2-COOH)
18	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-SO ₂ NH ₂)
19	C ₂ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -(4-SO ₂ NHCH ₃)
20	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₂ -N-pirrol-3-OH
21	CH ₃	Cl	CONH-C ₆ H ₄ -(4-NH ₂)
22	CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ -N-piperidina
23	CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₁₁
24	CH ₃	H	CH ₂ -C ₅ H ₉

5 Los ejemplos típicos de ácidos minerales farmacéuticamente aceptables son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Los ejemplos típicos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables son: ácido acético, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tánico y ácido benzoico. También se pueden usar como ácidos orgánicos los aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

15 Los ejemplos típicos de bases orgánicas y minerales farmacéuticamente aceptables son: mono-, di- y trialkilaminas, por ejemplo metilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, etilendiamina, mono-, di- y trialkanolaminas, por ejemplo monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina; guanidina, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, 1-butilpiperidina, 1-etil-2-metilpiperidina, N-metilpiperazina, 1,4-dimetilpiperazina, N-bencilfeniletilamina, N-metilglucosamina, tris(hidroximetil)aminometano, amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de

aluminio, hidróxido de hierro, hidróxido de magnesio e hidróxido de zinc. También se pueden usar como bases orgánicas los aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los compuestos de formula (I) descritos previamente se pueden preparar según el Esquema A a continuación, partiendo de nuevos intermedios de formula (II) mediante reacción con el haloderivado apropiado (III):



(Esquema A)

en el que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados previamente, y X representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo.

La reacción del Esquema A se lleva a cabo preferentemente en presencia de un compuesto básico orgánico o mineral y en un disolvente orgánico.

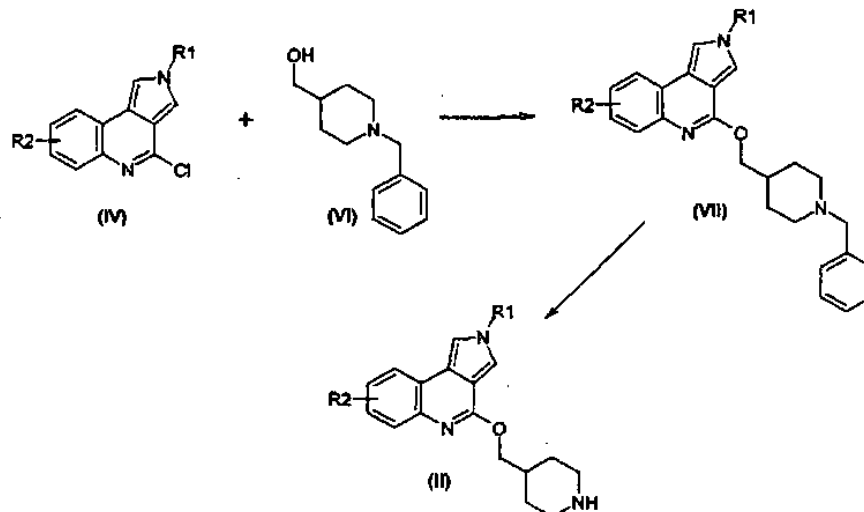
Los ejemplos útiles de sustancias básicas orgánicas son aminas alifáticas o aromáticas tales como mono-, di- o trialquilaminas, mono-, di- o trialcanolaminas, bencilamina, N-metilbencilamina, y similares. Los ejemplos útiles de bases minerales son bases fuertes tales como NaOH o KOH, o bases débiles tales como NH₄OH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, y similares.

Los ejemplos útiles de disolventes orgánicos son disolventes orgánicos próticos y apróticos bipolares. Los ejemplos típicos de disolventes orgánicos próticos bipolares son metanol, etanol, propanol o butanol. Los ejemplos típicos de disolventes orgánicos apróticos bipolares son cetonas (por ejemplo acetona o metil etil cetona), tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, dioxano, acetonitrilo, y similares.

Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo con calefacción, preferentemente en el punto de ebullición de la disolución de la reacción.

Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente activante, por ejemplo yoduro potásico, yoduro sódico, yoduro de cesio, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de trimetilfenilamonio.

Los nuevos compuestos intermedios de formula (II) constituyen un aspecto adicional de la presente invención. Los nuevos intermedios de formula (II) se pueden preparar según el Esquema A1 a continuación:



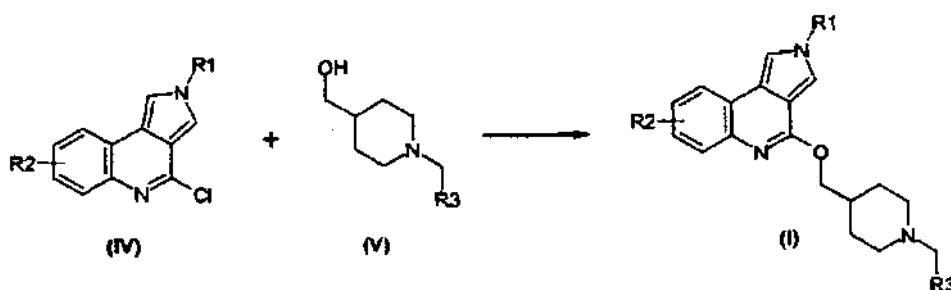
(Esquema A1)

La preparación de los nuevos intermedios de formula (II) implica en primer lugar una reacción entre el compuesto de 4-cloro-2H-pirrol[3,4-c]quinolina (IV) con (1-bencilpiperid-4-il)metanol (VI), seguido de una reacción de desbencilación del nitrógeno piperidínico vía hidrogenación.

La reacción del 4-cloro-2H-pirrol[3,4-c]quinolina (IV) se lleva a cabo preferentemente con la sal sódica de (1-bencilpiperid-4-il)metanol (VI), que se prepara haciendo reaccionar el compuesto (VI) con una base fuerte, por ejemplo hidruro de sodio. La reacción tiene un lugar preferentemente en presencia de un disolvente aprótico bipolar escogido de aquellos descritos previamente, preferentemente dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo con calefacción, preferentemente a reflujo.

La reacción de desbencilación se lleva a cabo preferentemente mediante hidrogenación catalítica en una atmosfera de hidrógeno, preferentemente usando un catalizador de paladio sobre carbón en un disolvente alcohólico. Un ejemplo típico de un disolvente alcohólico es metanol. La reacción se lleva a cabo ventajosamente a temperatura ambiente.

Como alternativa, los compuestos de formula (I) descritos previamente se pueden preparar según el Esquema B a continuación:



(Esquema B)

La reacción del Esquema B se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, usando la sal sódica del compuesto (V), que se prepara haciendo reaccionar el compuesto (VI) con una base fuerte, por ejemplo hidruro de sodio.

Los ejemplos útiles de disolventes orgánicos son disolventes orgánicos apróticos bipolares. Los ejemplos típicos de disolventes orgánicos apróticos bipolares son aquellos descritos previamente, y preferentemente N,N-dimetilformamida y metil etil cetona.

Los intermedios de estructura (IV) son conocidos, y su preparación se describe en ARKIVOC (2004) número V, 181-195.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan en forma de formas de dosificación adecuadas, que incluyen una dosis eficaz de al menos un compuesto de formula (I) o una sal de adición de ácidos del mismo con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, o una sal de adición de bases del mismo con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende significar, sin ninguna limitación particular, un material que es adecuado para preparar una composición farmacéutica a administrar a un ser vivo.

Estos materiales, conocidos en la técnica, son, por ejemplo, agentes de liberación, aglutinantes, agentes disgregantes, cargas, diluyentes, colorantes, agentes fluidificantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, absorbentes, tensioactivos, tampones, sales para regular la presión osmótica, emulsionantes, saborizantes y edulcorantes.

Los ejemplos útiles de excipientes farmacéuticamente aceptables son azúcares, tales como lactosa, glucosa o sacarosa, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa, goma de tragacanto, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, ceras, aceites, tales como aceite de nuez molida, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de haba de soja, glicoles, tales como propilenglicol, polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol, ésteres, tales como oleato de etilo, y laurato de etilo, agar agar, tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua, disoluciones isotónicas,

etanol, disoluciones tampón, poliésteres, policarbonatos, polianhídridos, y similares.

Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas son comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, gránulos, disoluciones y jarabes para administración oral; emplastos antisépticos, disoluciones, pastas, cremas y ungüentos para la administración transdérmica; supositorios para la administración rectal, y disoluciones estériles para la administración de inyección o en aerosol.

Otras formas de dosificación adecuadas son formas de liberación sostenida o formas a base de liposomas, para la vía oral o mediante inyección.

Cuando se requiere para terapias particulares, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener otros ingredientes farmacológicamente activos cuya administración simultánea es útil.

La cantidad de compuesto de formula (I) o de sal de adición de ácidos o sal de adición de bases del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro de un amplio intervalo en función de factores conocidos, por ejemplo el tipo de patología con la que está asociado el dolor neuropático a tratar, la gravedad de la aflicción, el peso del paciente, la forma de dosificación, la vía seleccionada de administración, el número de administraciones diarias y la eficacia del compuesto seleccionado de formula (I). Sin embargo, la cantidad óptima se puede determinar fácil y normalmente mediante una persona experta en la técnica.

Típicamente, la cantidad de compuesto de formula (I) o de sal de adición de ácidos o de sal de adición de bases del mismo en la composición farmacéutica de la presente invención será tal que asegure un nivel de administración de entre 0,001 y 100 mg/kg/día de compuesto de formula (I), expresado como compuesto libre no salificado. Preferentemente, el nivel de administración estará comprendido entre 0,05 y 50 mg/kg/día, e incluso más preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg/día.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden preparar según técnicas bien conocidas por el químico farmacéutico, incluyendo mezclamiento, granulación, compresión, disolución, esterilización y similar.

La actividad en el tratamiento de dolor crónico de los compuestos de formula (I) se demostró por medio de un modelo experimental en ratas representado por la alodinia inducida por ligadura del nervio ciático.

Como es conocido por los expertos en la técnica, el modelo experimental mencionado anteriormente se puede considerar como predictivo de la actividad en el hombre.

El modelo experimental de ligadura del nervio ciático en ratas representa una neuropatía que produce una serie de respuestas similares a las observadas en el hombre en numerosos estados traumáticos y patológicos asociados con dolor neuropático. La razón de esto es que la ligadura del nervio ciático es capaz de inducir un síndrome asociado con la activación de circuitos específicos dedicados a controlar la percepción de dolor y caracterizado por la aparición de alodinia, hiperalgia y dolor espontáneo. Este modelo es bien conocido por constituir un instrumento válido para estudiar fármacos a usar en el tratamiento de dolor neuropático en el hombre, y en particular para controlar estados tales como alodinia e hiperalgia.

Los ejemplos típicos de patologías humanas caracterizadas por las disfunciones descritas en el modelo experimental mencionado anteriormente y caracterizadas por la presencia de dolor neuropático son diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, trauma, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia trigeminal y síndrome postherpético.

La confirmación de la unión a los receptores serotoninérgicos se llevó a cabo por medio de un ensayo bioquímico en membranas purificadas procedentes de células humanas recombinantes que expresan de forma estable los receptores específicos, o procedentes de tejidos animales seleccionados como se describe en particular en Grossman C.J. et al. (1993), Br. J. Pharmacol. 109: 618-524, Bonhaus D.W. et al. (1995), Br. J. Pharmacol. 115(4): 622-628; y Saucier C. et al. (1997), J. Neurochem. 68(5): 1998-2011.

Como es conocido por los expertos en la técnica, este ensayo constituye un modelo predictivo de interacción molecular y de selectividad con los receptores seleccionados.

Ensayos

1. Alodinia inducida por ligadura del nervio ciático en ratas

Se usaron ratas CD macho que pesan 200-250 g a la llegada.

La alodinia se indujo mediante ligadura bajo anestesia del nervio ciático de la pata trasera izquierda [Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of

pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107]. Al menos dos semanas después de la ligadura del nervio ciático, se seleccionaron las ratas que mostraron una reducción de al menos 50% en el umbral de respuesta registrado antes de la intervención. El umbral de dolor se midió con una máquina de von Frey, que hace posible, aplicando un incremento gradual de presión a la pata de la pata posterior izquierda de la rata, registrar la respuesta nocirreceptiva, expresada en gramos, que corresponde al momento en el que el animal retira la pata.

A 30 minutos, 1, 2 y 4 horas de tratamiento, el umbral de dolor medido en animales de control se comparó con el medido en animales tratados con el producto de ensayo (compuesto 12a de la Tabla 1).

Los animales de control se trataron con el mismo vehículo (metilcelulosa) usado para administrar el producto de ensayo. Los resultados se ilustran en la Figura 1.

2. Unión a los receptores serotoninérgicos

La confirmación de la unión a los receptores serotoninérgicos se realizó usando membranas purificadas de tejidos animales seleccionados o de células humanas recombinantes que expresan de forma estable los receptores específicos.

La unión al receptor de serotonina 5-HT₄ se llevó a cabo usando métodos estándar descritos en: Grossman C.J., Kilpatrick G.J y Bunce K.T. (1993) "Development of a radioligand binding assay for 5-HT₄ receptors in guinea-pig and rat brain." Br. J. Pharmacol. 109: 618-624. Los materiales de partida usados fueron un homogenado de estriato de cobaya, y RS-23597190 como compuesto de referencia. Los compuestos de ensayo se ensayaron a seis concentraciones para obtener los valores de pKi de los compuestos individuales.

La unión al receptor de serotonina 5-HT_{2A} humano se llevó a cabo vía el método estándar descrito en Bonhaus, D.W., Bach C., De Souza A., Salazar F.H., Matsuoka B.D., Zuppan P., Chan H.W., Eglen R.M. (1995): "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine 2B (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors." Br. J. Pharmacol. 115(4): 622-628; y Saucier C., Albert P.R. (1997): "Identification of an endogenous 5-hydroxytryptamine 2A receptor in NIH-3T3 cells: agonist-induced down-regulation involves decreases in receptor RNA and number." J. Neurochem. 68(5): 1998-2011. Los compuestos de ensayo se ensayaron a seis concentraciones para obtener los valores de pKi de los compuestos individuales.

Los valores de afinidad para el receptor de 5-HT₄ y 5-HT_{2A} de un número de compuestos de formula (I) según la presente invención se dan, respectivamente, en las Tablas 2 y 3, y se expresan como pKi, cuyo valor es proporcionalmente mayor cuanto mayor es la afinidad del compuesto por el receptor.

Tabla 2

Compuesto	5-HT ₄ (pKi)
3	7,83
4	8,73
5	6,86
6	6,88
9a	8,64
11a	8,34
12a	8,65
13	8,73
15	8,00
16	7,72

Tabla 3

Compuesto	5-HT ₂ (pKi)
3	<6
9a	<5
11a	6,6
12a	<5
13	<6

Los datos de las Tablas 2 y 3 demuestran que los compuestos indicados de formula (I) muestran afinidad elevada por el receptor de 5-HT₄, pero poca o ninguna afinidad por el receptor de 5-HT_{2A}.

Ejemplos sintéticos

1a) 3-(2-Nitrofenil)propanoato de etilo

Una disolución de 2-nitrobenzaldehído (132 mmoles; 20,0 g) en etanol absoluto (220 ml) se añadió a una mezcla de acetato de trietilfosfonio (159 mmoles; 35,7 g; 31,9 ml) y carbonato de potasio anhidro (397 mmoles; 54,9 g). La mezcla se puso a reflujo con agitación vigorosa durante 1 hora 30 minutos. Tras enfriar, el etanol se eliminó a presión reducida, se añadió agua (500 ml), y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con cloroformo) para dar 27,6 g (94%) del producto final:

aceite amarillo, RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (t, 3H); 4,31 (q, 2H); 6,38 (d, 1H); 7,55-7,59 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 8,04-8,14 (m, 2H).

1b) 4-(2-Nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Una disolución de 3-(2-nitrofenil)propanoato de etilo (120 mmoles; 26,6 g) e isocianato de 4-toluenosulfonilmetilo (TosMIC) (130 mmoles; 25,4 g) en una mezcla de dimetil sulfóxido y éter etílico anhidro (150 y 300 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio al 60% en parafina (260 mmoles; 10,4 g) en éter etílico anhidro (300 ml), bajo una corriente de argón. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después se añadió agua (500 ml), y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 1/1 de cloroformo/acetato de etilo) para dar 12,8 g (41%) del producto final que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 159-161°C (disolvente de cristalización: etanol),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,51 (m, 3H); 4,01 (q, 2H); 6,51 (m, 1H); 7,31-7,33 (m, 2H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,49-7,53 (m, 1H); 7,92-7,94 (m, 1H); 12,0 (s, 1H).

1c) 2H-Pirrolo[3,4-c]quinolin-4(5H)-ona

A una disolución del compuesto preparado en el Ejemplo 1b (7,7 mmoles; 2,0 g) en ácido acético glacial (100 ml), mantenido termostáticamente a 85°C, se añadió durante 15 minutos hierro en polvo (120 mmoles; 6,7 g). La mezcla se dejó agitar a esta temperatura durante 45 minutos. Tras enfriar, el hierro se eliminó mediante filtración y se lavó varias veces con tetrahidrofurano, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con acetato de etilo) para dar 1,05 g (74%) del producto final que tiene las siguientes características:

sólido rojo, que sublima a 280°C (etanol),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 7,05-7,28 (m, 3H); 7,57-7,63 (m, 2H); 7,84-7,88 (m, 1H); 10,7 (s, 1H); 12,1 (s, 1H).

1d) 2-Metil-2H-pirrolo[3,4c]quinolin-4(5H)-ona

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1c (11,0 mmoles, 2,0 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadieron carbonato de potasio anhidro (11,0 mmoles; 1,5 g) y yoduro de metilo (11,0 mmoles; 1,54 g; 0,68

ml). La mezcla se mantuvo termostáticamente a 90°C y se agitó toda la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se filtró. El sólido se secó bajo una lámpara de infrarrojos y se cromatografió en una columna de sílice (eluyendo con una mezcla 10/1 de cloroformo/metanol) para dar 0,96 g (45%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido rojo que sublima a 225°C (tolueno),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 3,91 (s, 3H); 7,09-7,25 (m, 3H); 7,58-7,81 (m, 3H); 10,73 (s, 1H).

1e) 4-Cloro-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula IV: R1 = CH₃; R2 = H)

Una mezcla del producto preparado en el Ejemplo 1d (5,0 mmoles; 1,0 g), oxicloruro de fósforo (16,2 ml) y trietilamina (1,2 ml) se mantuvo a 120°C durante 6 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (1 x 50 ml), con disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml), y después nuevamente con disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml). La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de sílice (eluyendo con una mezcla 1/1 de n-hexano/acetato de etilo) para dar 1,0 g (92%) del producto final que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 123-124°C (benceno),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 4,09 (s, 3H); 7,51-7,58 (m, 2H); 7,76 (m, 1H); 7,82-7,85 (m, 1H); 7,97 (m, 1H); 8,15-8,17 (m, 1H).

1f) 2-Isopropil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4(5H)-ona

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1c (16,3 mmoles; 3,0 g) en dioxano (150 ml) llevado a reflujo se añadió potasio metálico (14,8 mmoles; 580 mg), y la mezcla se agitó a reflujo hasta que se observó la desaparición total del metal (alrededor de 2 horas). Tras enfriar, se añadieron 2-yodopropanol (16,3 mmoles; 2,77 g) y 18-corona-6 éter (14,8 mmoles; 3,92 g), y la mezcla se puso a reflujo durante 5 horas 30 minutos. Después se añadió una porción adicional de 2-yodopropanol (8,1 mmoles; 1,38 g), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante otras 15 horas. Tras enfriar, el dioxano se eliminó a presión reducida, y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml). La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un producto bruto, que se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con acetato de etilo). Se obtuvieron 0,9 g (24%) de un producto que tiene las siguientes características:

sólido blanco, p.f. 189-190°C (tolueno),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,48 (d, 6H); 4,52 (m, 1H); 7,02-7,20 (m, 3H); 7,63-7,70 (m, 2H); 7,77 (m, 1H); 10,62 (s, 1H).

1g) 4-Cloro-2-isopropil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula IV: R1 = CH(CH₃)₂; R2 = H)

Una mezcla del producto preparado en el Ejemplo 1f (4,4 mmoles; 1,0 g), oxicloruro de fósforo (14,3 ml) y trietilamina (1,1 ml) se mantuvo a 120°C durante 25 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución saturada de NaCl (1 x 50 ml), con disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml) y después nuevamente con disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml). La disolución orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de sílice (eluyendo con cloroformo) para dar 0,9 g (91%) del producto final que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 70-72°C (ciclohexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,64 (d, 6H); 4,59 (m, 1H); 7,46-7,49 (m, 3H); 7,55 (m, 1H); 7,93-7,98 (m, 2H).

2a) 1-Butil-4-piperidinmetanol

(Compuesto de fórmula V: R3 = CH₂CH₂CH₃)

Una mezcla de isonipecotato de etilo (31,8 mmoles; 5,0 g), carbonato de potasio anhidro (63,6 mmoles; 8,8 g) y 1-bromobutano (31,8 mmoles; 4,36 g) en etanol absoluto (63 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, el carbonato se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 7,68 g de 4-butilisonipecotato de etilo en forma de un aceite, que se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Este producto se disolvió en éter etílico anhidro (32 ml), y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (41,3 mmoles; 1,57 g) en el mismo disolvente (20 ml) enfriado hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió hielo cuidadosamente, y los hidróxidos así formados se eliminaron mediante filtración. Tras separar las dos fases, la fase etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 5,1 g (94%) del compuesto final como un aceite transparente.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,89 (t, 3H); 1,26-1,32 (m, 4H); 1,44-1,51 (m, 3H); 1,72 (d, 2H); 1,89-1,95 (m, 2H); 2,29-2,33 (m, 3H); 2,94-2,97 (m, 2H); 3,46 (d, 2H).

2b) 4-(2-Feniletil)isonipecotato de etilo

Una mezcla de isonipecotato de etilo (64 mmoles; 10,0 g), carbonato de potasio anhidro (192 mmoles; 26,5 g) y bromuro de feniletilo (77 mmoles, 14,25 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se agitó a 70°C durante 5 horas 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un producto bruto, que se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 14,0 g (84%) de producto puro como un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,22-1,27 (t, 3H); 1,75-1,85 (m, 2H); 1,92-1,96 (m, 1H); 2,09-2,14 (t, 2H); 2,26-2,33 (m, 1H); 2,57-2,61 (m, 2H); 2,79-2,83 (m, 2H); 2,95-2,98 (m, 2H); 4,10-4,16 (q, 2H).

2c) 1-(2-Feniletil)-4-piperidinmetanol

(Compuesto de fórmula V: R3 = CH₂Ph)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (70 mmoles; 2,66 g) en THF anhidro (40 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 4-(2-feniletil)isonipecotato de etilo (54 mmoles; 14,0 g) en el mismo disolvente (130 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió hielo cuidadosamente, y los hidróxidos así formados se eliminaron mediante filtración. Tras eliminar el THF a presión reducida, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un producto bruto, que se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con acetato de etilo) para dar 7,9 g (67%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 89-90°C (ciclohexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,25-1,43 (m, 2H); 1,50-1,58 (m, 2H); 1,76-1,79 (m, 2H); 2,03-2,09 (m, 2H); 2,59-2,64 (m, 2H); 2,82-2,87 (m, 2H); 3,05-3,08 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 7,18-7,31 (m, 5H).

2d) 4-Piperidinmetanol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,3 mmoles; 310 mg) en THF anhidro (5 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de isonipecotato de etilo (6,4 mmoles; 1,0 g) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió cuidadosamente etanol acuoso (95%), y los hidróxidos así formados se eliminaron mediante filtración. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 1,34 g (100%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,09-1,18 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,66-1,69 (m, 2H); 2,53-2,61 (m, 3H); 3,05-3,08 (m, 2H); 3,25 (d, 2H); 4,60 (s, 1H).

2e) *N*-Fenil-2-(4-hidroximetilpiperid-1-il)acetamida

(Compuesto de fórmula V: R3 = CONHPh)

A una disolución de 4-piperidinmetanol (9,65 mmoles; 1,15 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se añadieron 2-cloro-*N*-fenilacetamida (11,6 mmoles; 1,97 g) y carbonato de potasio anhidro (29 mmoles; 4,0 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de

sílice (eluyendo con una mezcla 1/1 de cloroformo/acetato de etilo) para dar 420 mg (27%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido blanco, p.f. 93-95°C (benceno)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,34-1,38 (m, 2H); 1,58 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 2,24-2,28 (m, 2H); 2,93-2,96 (m, 2H); 3,12 (s, 2H); 3,54 (d, 2H).

2f) 4-Bencilisonipecotato de etilo

Una mezcla de isonipecotato de etilo (65 mmoles; 10,2 g), carbonato de potasio anhidro (195 mmoles; 26,9 g) y bromuro de bencilo (78 mmoles; 13,36 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 ml) se agitó a 70°C durante 18 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un producto bruto, que se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con cloroformo) para dar 13,84 g (86%) de producto puro como un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,28-1,32 (t, 3H); 1,81 (m, 4H); 2,07-2,12 (m, 2H); 2,34 (m, 1H); 2,91 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 4,15-4,21 (m, 2H); 7,31-7,38 (m, 5H).

2g) (1-Bencil-4-piperidil)metanol

(Compuesto VI)

A una disolución de hidruro de litio y aluminio (72 mmoles; 2,7 g) en THF anhidro (40 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 4-bencilisonipecotato de etilo (55 mmoles; 13,7 g) en el mismo disolvente (130 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió hielo cuidadosamente, y los hidróxidos así formados se eliminaron mediante filtración. Tras eliminar el tetrahidrofurano a presión reducida, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un producto bruto, que se purificó en una columna de alúmina (eluyendo con acetato de etilo) para dar 10,25 g (90,5%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,29-1,39 (m, 2H); 1,53-1,56 (m, 1H); 1,74-1,78 (m, 2H); 1,86 (s, 1H); 1,99-2,05 (m, 2H); 2,94-2,98 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 7,30-7,38 (m, 5H).

3) 4-[(1-Butilpiperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂CH₂CH₃)

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (6,72 mmoles; 270 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (14 ml) se añadió gota a gota una disolución de (1-butil-4-piperidil)metanol (6,72 mmoles; 1,14 g) disuelto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El alcóxido así formado se añadió gota a gota a una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1e (1,92 mmoles; 470 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (14 ml) calentada previamente hasta 146°C. La mezcla de reacción se agitó a 146°C durante 1 hora 10 minutos. Tras enfriar, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina (usando cloroformo como eluyente) para dar 520 mg (71%) de producto puro, que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 83-85°C (benceno/ciclohexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,97 (t, 3H); 1,35-1,59 (m, 6H); 1,90-2,07 (m, 5H); 2,37 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,49 (d, 2H); 7,28-7,49 (m, 4H); 7,75 (m, 1H); 7,88 (m, 1H).

4) 4-[(1-(2-Fenil)etilpiperidin-4-il)metoxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂Ph)

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (8,05 mmoles; 320 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (16 ml) se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-feniletíl)-4-piperidinmetanol (8,05 mmoles; 1,77 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El alcóxido así formado se añadió gota a gota a una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1e (2,3 mmoles; 500 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (16 ml) calentada previamente hasta 146°C. La mezcla de reacción se agitó a 146°C durante 7 horas 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo 4/1) para dar 620 mg (68%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 90-92°C (benceno/ciclohexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,67 (m, 2H); 1,94-1,97 (m, 3H); 2,17 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,49 (d, 2H); 7,20-7,42 (m, 9H); 7,74 (m, 1H); 7,88 (m, 1H).

5) 4-[[1-(2-Fenil)etilpiperid-4-il]metoxi]-2-isopropil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH(CH₃)₂; R2 = H; R3 = CH₂Ph)

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (7,7 mmoles; 310 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml) se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-feniletil)-4-piperidinmetanol (7,7 mmoles; 1,69 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El alcóxido así formado se añadió gota a gota a una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1g (2,2 mmoles; 540 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml) calentada previamente hasta 146°C. La mezcla de reacción se agitó a 146°C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 4/1 de *n*-hexano/acetato de etilo) para dar 680 mg (73%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 90-93°C (*n*-hexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61-1,66 (m, 8H); 1,94 (m, 3H); 2,12 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 4,49 (d, 2H); 4,54 (m, 1H); 7,21-7,45 (m, 9H); 7,74 (m, 1H); 7,90 (m, 1H).

5a) Hidrocloruro de 4-[[1-(2-fenil)etilpiperid-4-il]metoxi]-2-isopropil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

Una disolución de metanol clorhídrico se preparó mediante adición gota a gota de cloruro de acetilo (2,67 mmoles; 200 mg) a 10 ml de metanol enfriado en un baño de hielo. La disolución se agitó suavemente durante unos pocos minutos, seguido de la adición gota a gota de una disolución del producto preparado en el Ejemplo 5 (2,34 mmoles; 1,0 g) en metanol (5,0 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos, seguido de la adición de éter etílico anhidro (alrededor de 200 ml) hasta que se observó la precipitación de la sal. La sal obtenida se eliminó por filtración, se lavó con éter etílico anhidro (3 x 2 ml) y se secó a vacío a 45°C durante 6 horas. Se obtuvieron 630 mg (58%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 138-140°C (éter isopropílico/isopropanol)

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,57 (d, J = 6,59 Hz, 6H); 1,79-2,29 (m, 5H); 2,86-3,47 (m, 6H); 3,63 (d, J = 11,71 Hz, 2H); 4,55 (d, J = 4,03 Hz, 2H); 4,68 (septete, J = 6,59 Hz, 1H); 7,20-7,48 (m, 7H); 7,80 (bs, 1H); 7,95-8,16 (m, 3H); 10,93 (bs, 1H).

6) *N*-Fenil-2-{4-[2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-iloxi-metil]piperid-1-il}acetamida

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CONHPh)

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (30,8 mmoles; 1,23 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (60 ml) se añadió gota a gota una disolución de *N*-fenil-2-(4-hidroximetilpiperid-1-il)acetamida (30,8 mmoles; 7,65 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El alcóxido así formado se añadió gota a gota a una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1e (8,8 mmoles; 1,9 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (60 ml) calentada previamente hasta 146°C. La mezcla de reacción se agitó a 146°C durante 3 horas 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 2/1 de *n*-hexano/acetato de etilo) para dar 2,9 g (77%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,65 (m, 2H); 2,04 (m, 3H); 2,45 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,26 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,56 (d, 2H); 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,33-7,48 (m, 6H); 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,80 (m, 1H); 7,95 (m, 1H).

6a) Hidrocloruro de *N*-fenil-2-{4-[2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-iloxi-metil]piperid-1-il}acetamida

Una disolución de metanol clorhídrico se preparó mediante adición gota a gota de cloruro de acetilo (1,32 mmoles; 100 mg) a 5 ml de metanol enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó suavemente durante unos pocos minutos, seguido de la adición gota a gota de una disolución de la amina preparada en el Ejemplo 6 (1,2 mmoles; 500 mg) en metanol (3,5 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos, seguido de adición de éter etílico anhidro (alrededor de 100 ml) hasta que se observó la precipitación de la sal. Tras triturar a temperatura ambiente toda la noche, la sal obtenida se eliminó por filtración, se lavó con éter etílico anhidro (3 x 2 ml) y se secó a vacío a 45°C durante 2 días. De este modo se obtuvieron 420 mg (75%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 163-165°C (metanol),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,66-2,41 (m, 5H); 3,10-3,32 (m, 2H); 3,63 (d, J = 11,39 Hz; 2H); 4,01 (s, 3H); 4,19 (d, J = 3,80 Hz; 2H); 4,53 (d, J = 5,61 Hz; 2H); 7,12 (t, J = 7,35 Hz; 1H); 7,28-7,50 (m, 4H); 7,59-7,93 (m, 5H); 8,03 (dd, J = 7,43; 1,65 Hz; 1H); 10,14 (bs, 1H); 11,02 (s, 1H).

7) 4-[(1-Bencilpiperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula VII: R1 = CH₃; R2 = H)

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃, R2 = H, R3 = Ph)

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (16,1 mmoles; 650 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (32 ml) se añadió gota a gota una disolución de (1-bencil-4-piperidil)metanol (16,1 mmoles; 3,32 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El alcóxido así formado se añadió gota a gota a una disolución del producto preparado en el Ejemplo 1e (4,6 mmoles; 1,0 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (32 ml) calentada hasta 146°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 1/1 de cloroformo/éter de petróleo) para dar 1,45 g (81,5%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,58-1,59 (m, 2H); 1,91-2,11 (m, 5H); 2,94-3,02 (m, 2H); 3,59 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,50 (d, 2H); 7,31-7,39 (m, 4H); 7,77 (m, 1H); 7,92 (2m, 2H).

8) 4-[(1-Piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]-quinolina

(Compuesto de fórmula II: R1 = CH₃; R2 = H)

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 7 (0,35 mmoles; 1,34 g) en metanol (150 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (200 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura y presión ambientes durante 4 días, haciéndose pasar una corriente de H₂ cada 3 horas y añadiéndose paladio al 10% sobre carbón (200 mg) cada 24 horas. Después de separar por filtración el paladio en un papel de filtro, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo, que se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 2/1 de cloroformo/metanol). De este modo se obtuvieron 410 mg (40%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,47-1,57 (m, 2H); 1,91-2,29 (m, 5H); 3,11-3,28 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,46-4,51 (d, 2H); 7,30-7,47 (m, 4H); 7,78 (m, 1H); 7,94 (m, 1H).

8a) 4-(2-Cloroetil)bencenocarboxilato de etilo

A una suspensión de ácido 4-(2-cloroetil)bencenocarboxílico (52,5 mmoles; 9,7 g) en etanol anhidro (57 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Tras enfriar, el etanol se eliminó a presión reducida, y el producto bruto obtenido se disolvió en cloroformo (200 ml). La fase orgánica se lavó en primer lugar con NaOH 1N (100 ml) y después con disolución saturada de NaCl (3 x 100 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvieron así 12,0 g (100%) de producto puro como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,42 (t, 3H); 2,74 (t, 2H); 3,34 (t, 2H); 4,39 (q, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,04 (m, 2H).

8b) 4-(2-Bromoetil)bencenoamina

A una disolución de 4-nitro-1-(2-bromoetil)benceno (13 mmoles; 3,0 g) en acetato de etilo (200 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (500 mg). La suspensión resultante se colocó en una atmósfera de H₂ en un hidrogenador Parr a 70 psi a temperatura ambiente durante 4 horas. Al final de este período, la suspensión se filtró a través de un

papel de filtro, y el disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar 2,81 g de amina (46,8%) como un aceite, que se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

8c) *N*-[4-(2-Bromoetil)fenil]acetamida

A una suspensión de 4-(2-bromoetil)bencenoamina preparada en el Ejemplo 8b (1,0 g; 5 mmoles) en piridina (1,2 ml) y anhídrido acético (1,27 g; 12,4 mmoles), colocada en un baño de hielo durante 30 minutos, se añadió HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó en una columna de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para dar 620 mg (51%) de producto:

sólido, p.f. 135-136°C (benceno),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,25 (s, 3H); 3,19 (t, 2H); 3,59 (t, 2H); 7,22 (d, 2H); 7,50 (d, 2H).

8d) 4'-(2-Bromoetil)metanosulfonanilida

A una disolución de bromuro de 4-aminofeniletilo (5 mmoles; 1,0 g) en THF anhidro (25 ml) se añadió trietilamina (6,6 mmoles; 0,744 g; 0,81 ml). A la mezcla colocada en un baño de hielo se añadió cloruro de metanosulfonilo (6 mmoles, 0,687 g; 0,46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N hasta pH ácido, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 1,18 g de producto bruto como un aceite amarillo. El producto bruto se cromatografió en una columna de alúmina (eluyendo con una mezcla 1/1 de acetato de etilo/cloroformo) para dar 580 mg (41%) de producto que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 115-116°C (tolueno/hexano),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,07 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 3,61 (t, 2H); 6,40 (s, 1H); 7,25-7,29 (m, 4H).

8e) Alcohol 4-(2-bromoetil)bencílico

A una suspensión de LiAlH₄ (4,5 mmoles; 0,172 g) en THF anhidro (5,0 ml) enfriado hasta 0°C se añadió gota a gota una disolución de 4-(2-bromoetil)bencenocarboxilato de metilo (1,0 g; 4,1 mmoles) en THF anhidro (10,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y, tras añadir hielo, se filtró a través de un filtro Büchner. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. De este modo se obtuvieron 800 mg (82,6%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,22 (t, 2H); 3,62 (t, 2H); 4,72 (s, 2H); 7,25-7,39 (m, 4H).

8f) Bromuro de 4-(metoximetil)feniletilo

A una suspensión de NaH al 60% en parafina (13,9 mmoles; 0,56 g) en THF (20 ml) enfriada hasta 0°C se añadió en primer lugar, gota a gota, una disolución de alcohol 4-(2-bromoetil)bencílico (9,25 mmoles; 1,99 g) en THF (20 ml) en un baño de hielo, seguido de yodometano (13,9 mmoles; 1,972 g; 0,86 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos, después de lo cual se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de alúmina, eluyendo con acetato de etilo, para dar 1,38 g de producto como un aceite (65%).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,24 (t, 2H); 3,44 (s, 2H); 3,64 (t, 2H); 4,50 (s, 3H); 7,25-7,47 (m, 4H).

8g) Isocroman-1-ona

A una disolución de isocromano (5,0 g; 37,3 mmoles) en diclorometano (465 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió, durante 15 minutos, una mezcla homogénea de permanganato de potasio y dióxido de manganeso (74,60 g) en una relación 1:3. La suspensión obtenida se dejó reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un filtro Büchner. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar 4,42 g de producto bruto (80%), que se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

8h) 2-(2-Cloroetil)bencenocarboxilato de metilo

Una mezcla de isocroman-1-ona preparada en el Ejemplo 8g (3,0 g; 20,2 mmoles) y PCl₅ (20,4 mmoles) se mantuvo termostáticamente a 150°C durante 30 minutos. El POCl₃ así formado se eliminó mediante evaporación, y después

se añadió metanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó mediante evaporación para dar un producto bruto, que se cromatografió en una columna de sílice, eluyendo con una mezcla 1/3 de acetato de etilo/*n*-hexano. De este modo se obtuvieron 2,16 g (54%) de producto puro como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,23 (t, 2H); 3,71 (t, 2H); 3,95 (s, 3H); 7,32-7,35 (m, 2H); 8,04-8,06 (m, 2H).

8i) Cloruro de 4-(2-bromoetil)bencenosulfonilo

A una disolución de 2-bromoetilbenceno (10,0 g; 54 mmoles) en 16 ml de cloroformo colocado a una temperatura de 0°C se añadió gota a gota una disolución de ácido clorosulfónico (162 mmoles, 18,87 g; 10,82 ml) en 11 ml de cloroformo. Después de 15 minutos a 0°C, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación para dar 12,34 g de producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice, eluyendo con cloroformo (76% de rendimiento). El producto obtenido se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

8j) 4-(2-Bromoetil)bencenosulfonamida

A una disolución de 4-clorosulfonil-1-(2-bromoetil)benceno preparada en el Ejemplo 8i (4,0 g; 15,2 mmoles) en THF (1,76 ml; 15,2 mmoles), enfriado hasta 0°C, se añadió una disolución de hidróxido de amonio (1,51 g; 30,4 mmoles, 1,71 ml). La reacción tuvo lugar inmediatamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de un filtro Gooch, para dar 7,0 g de producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice, usando cloroformo como eluyente. De este modo se obtuvieron 570 mg (18% de rendimiento) de un producto que tiene las siguientes características:

sólido blanco, p.f. 115-116°C (etanol),

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,24 (t, 2H); 3,58 (t, 2H); 7,37 (d, 2H); 7,91 (d, 2H).

9) 4-[[1-(2-(4-Morfolinil)etil)piperid-4-il]metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-*N*-morfolina)

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (1,3 mmoles; 380 mg) en etanol absoluto (12 ml) se añadieron hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,3 mmoles; 240 mg) y bicarbonato de sodio (3,64 mmoles; 310 mg). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas 15 minutos. Tras enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar 480 mg (90%) de producto como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,61 (m, 2H); 1,89-1,97 (m, 3H); 2,13 (m, 2H); 2,56 (m, 4H); 2,63 (m, 4H); 3,09 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 4,03 (s, 3H); 4,49 (d, 2H); 7,32-7,46 (m, 4H); 7,78 (m, 1H); 7,93 (m, 1H).

9a) Hidrocloreto de 4-[[1-(2-(4-morfolinil)etil)piperid-4-il]metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

Una disolución de metanol clorhídrico se preparó mediante adición gota a gota de cloruro de acetilo (1,68 mmoles; 120 mg) a 3,2 ml de metanol enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agitó suavemente durante unos pocos minutos, seguido de la adición gota a gota de una disolución de la amina preparada en el Ejemplo 9 (0,76 mmoles; 310 mg) en metanol (4,2 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos, seguido de la adición de éter etílico anhidro (alrededor de 65 ml) hasta que se observó precipitación del disolvente. Tras triturar durante 2 días, la sal obtenida se eliminó por filtración, se lavó con éter de petróleo (3 x 2 ml) y se secó a vacío a 45°C durante 1 día. De este modo se obtuvieron 150 mg (41%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 190-192°C (éter isopropílico/isopropanol),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,71-2,01 (m, 2H); 2,16-2,48 (m, 3H); 2,94-3,14 (m, 4H); 3,19-3,39 (m, 4H); 3,57 (t, J = 7,31 Hz; 2H); 3,81 (d, J = 12,57 Hz; 2H); 3,97 (t, J = 4,38 Hz; 3H); 4,01 (s, 3H); 4,42 (d, J = 5,70 Hz; 2H); 7,42 (d, J = 1,75 Hz; 1H); 7,45-7,58 (m, 4H); 7,61 (s, 1H); 7,78 (d, J = 7,75 Hz; 1H).

10) 4-[[1-(4-Nitrofenil)etil)piperid-4-il]metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-NO₂))

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (2,2 mmoles; 0,65 g) en DMF (5 ml) se añadió bromuro de 4-nitrofeniletilo (2,6 mmoles; 0,61 g) y K_2CO_3 (6,6 mmoles; 0,91 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas 45 minutos. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida para dar un producto bruto, que se cromatografió en una columna de sílice (eluyendo con una mezcla 10/1 de cloroformo/metanol) para dar 0,62 g (62%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 157-159°C (tolueno/ciclohexano),

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65 (m, 2H); 2,00 (m, 3H); 2,19 (m, 2H); 2,72 (t, J = 8,2 Hz; 2H); 3,02 (t, J = 8,2 Hz; 2H); 3,12 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,53 (d, 2H); 7,32-7,47 (m, 6H); 7,78 (m, 1H); 7,93 (2dd, J = 8,1 Hz; J = 1,1 Hz; 2H); 8,20 (d, J = 8,7 Hz; 2H).

11) 4-[(1-(4-Aminofeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-NH₂))

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 10 (1,4 mmoles; 0,61 g) en acetato de etilo (100 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón (200 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura y presión ambientes durante 4 horas. Después se añadió una porción adicional de paladio al 10% sobre carbón (100 mg), y la mezcla se dejó en una atmósfera de H₂ a temperatura y presión ambientes durante 19 horas, haciéndose pasar una corriente de H₂ cada 3 horas. La mezcla se filtró entonces a vacío en un cartucho Merck RP18 para eliminar el paladio, y el disolvente se eliminó a presión reducida, para dar 0,57 g (99%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 150-152°C (tolueno/ciclohexano),

RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 1,69 (m, 2H); 1,98 (m, 3H); 2,21 (m, 2H); 2,69 (m, 2H); 2,87 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,64 (bs, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,53 (d, 2H); 6,69 (d, J = 8,4 Hz; 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz; 2H); 7,32-7,47 (m, 4H); 7,79 (dd, J = 7,7 Hz; J = 1,2 Hz; 2H); 7,93 (2dd, J = 7,7 Hz; J = 1,2 Hz; 2H).

11a) Hidrocloruro de 4-[(1-(4-aminofeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

Una disolución de metanol clorhídrico se preparó mediante adición gota a gota de cloruro de acetilo (1,86 mmoles; 140 mg) a 7,0 ml de metanol enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agitó suavemente durante unos pocos minutos, seguido de la adición gota a gota de una disolución de la amina preparada en el Ejemplo 11 (0,84 mmoles; 350 mg) en metanol (5,6 ml). Una vez que la adición estuvo terminada, la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos, seguido de la adición de éter etílico anhidro (alrededor de 70 ml) hasta que se observó la precipitación de la sal. Tras triturar durante 3 horas, la sal se eliminó por filtración, se lavó con éter etílico (3 x 2 ml) y se secó a vacío a 45°C durante 2 días. De este modo se obtuvieron 390 mg (95%) de producto puro que tiene las siguientes características:

sólido amarillo, p.f. 165-167°C (éter isopropílico/isopropanol),

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,66-1,94 (m, 2H); 1,96-2,29 (m, 3H); 2,86-3,89 (m, 8H); 4,00 (s, 3H); 4,49 (d, J = 6,04 Hz; 2H); 7,22-7,46 (m, 6H); 7,63-7,76 (m, 2H); 7,80 (d, J = 1,83 Hz; 1H); 8,01 (dd, J = 7,50; 1,65 Hz; 1H); 10,00 (bs, 3H); 10,68 (bs, 1H).

12) 4-[2-[4-[O-(2-Metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-il)-metoxipiperid-1-il]etil]benzoato de etilo

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-CO₂Et))

Una mezcla del producto preparado en el Ejemplo 8 (1,79 mmoles; 0,53 g), 4-(2-cloroetil)bencenocarboxilato de etilo preparado en el Ejemplo 8a (8,97 mmoles; 1,91 g), NaI (8,97 mmoles; 1,34 g) y trietilamina (8,97 mmoles; 0,91 g; 125 ml) en 2-butanona (22 ml) se agitó a reflujo durante 12 horas. Tras enfriar, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N (3 x 50 ml) para extraer la amina final, en forma del hidrocloruro sólido. El sólido así formado y las fases ácidas se combinaron y se trataron con carbonato de sodio a pH alcalino, y se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto así obtenido se cromatografió en una columna de alúmina (usando cloroformo como eluyente) para dar 430 mg (51%) de producto puro que tiene las siguientes características:

aceite marrón,

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (t, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,98 (m, 3H); 2,18 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 2,97 (t, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 4,42 (q, 2H); 4,52 (d, 2H); 7,32-7,46 (m, 6H); 7,78 (dd, J = 8,1 Hz; J = 1,1 Hz; 2H); 7,92 (dd, J = 8,1 Hz; J = 1,1 Hz; 2H); 8,02 (d, J = 8,4 Hz; 2H).

5 **12a) Ácido 4-[2-[4-[O-(2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]quinolin-4-il)]metoxi-piperid-1-il]etil]benzoico**

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-CO₂H))

10 A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 12 (0,42 mmoles; 0,2 g) en 2,4 ml de THF/EtOH 1/1 se añadió NaOH 1 N (1,02 mmoles, 1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después se añadió HCl 1 N a pH 7, y el sólido así formado se eliminó por filtración. De este modo se obtuvieron 50 mg (27%) de producto final puro.

Sólido, p.f. 155-166°C (etanol),

15 RMN ¹H (DMF-d₇, δ ppm): 1,53 (m, 2H); 1,93(m, 3H); 2,23 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,48 (d, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,49 (d, J = 8,1 Hz; 2H); 7,62 (d, J = 1,9 Hz; 2H); 7,83 (d, J = 1,9 Hz; 2H); 7,70 (m, 1H); 8,08 (m, 1H); 8,01 (d, J = 8,1 Hz; 2H).

20 **13) 4-[(1-(4-Acetamidofeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]quinolina**

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-NHCOCH₃))

25 A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (1,5 mmoles; 440 mg) en 2-butanona (20 ml) se añadió 4'-acetamido-2-bromoetilbenceno preparado en el Ejemplo 8c (380 mg; 1,6 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 1,5 horas. Después se añadió trietilamina (161 mg; 1,6 mmoles; 0,2 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con 2-butanona. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto, que se cromatografió en una columna de Al₂O₃, eluyendo con acetato de etilo, para dar 250 mg (40%) de producto que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 145-146°C (etanol/hexano),

35 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,64-1,76 (m, 4H); 1,99-2,02 (m, 2H); 2,23-2,24 (s, 3H); 2,93-2,95 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,53-4,54 (d, 2H); 7,18 (m, 1H); 7,22-7,24 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,77-7,79 (m, 1H); 7,93 (dd, 1H).

14) 4-[(1-(4-Metanosulfonilamidofeniletil)piperid-4-il)-metiloxi]-2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]quinolina

40 (Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-NHSO₂CH₃))

45 A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (1,17 mmoles; 345 mg) en 2-butanona (14 ml) se añadió bromuro de 4-(metanosulfonil-amido)feniletilo preparado en el Ejemplo 8d (360 mg, 1,29 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 30 minutos, después se añadió trietilamina (130 mg; 1,29 mmoles; 0,2 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se llevó entonces hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con 2-butanona. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar un producto bruto, que se cromatografió en una columna de Al₂O₃, eluyendo con acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 330 mg de producto (38%) que tiene las siguientes características:

50 sólido, p.f. 110-111°C (tolueno),

55 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,31 (s, 1H); 1,70 (m, 2H); 1,86 (m, 3H); 2,23-2,24 (m, 4H); 2,67-2,69 (m, 2H); 2,87-2,89 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 3,13-3,16 (d, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,52-4,53 (d, 2H); 7,34-7,35 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,77-7,80 (dd, 1H); 7,93 (dd, 1H).

15) 4-[(1-(4-Hidroximetilfeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrolo[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: R1 = CH₃; R2 = H; R3 = CH₂-C₆H₄-(4-CH₂OH))

60 A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (3,3 mmoles; 990 mg) en 2-butanona (33,5 ml) se añadió 4'-hidroximetil-2-bromoetilbenceno preparado en el Ejemplo 8e (800 mg; 3,7 mmoles). La disolución se puso a reflujo durante 30 minutos, después se añadió trietilamina (130 mg; 1,29 mmoles; 0,2 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después se añadió una porción adicional de etilamina (3,3 mmoles; 0,33 g) y, después de otras dos horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con 2-butanona. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar

un producto bruto, que se cromatografió en una columna de Al_2O_3 , eluyendo con acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 0,67 g de producto (48,5%) que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 145-146°C (benceno/ciclohexano),

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,31 (s, 1H); 1,64 (m, 2H); 1,84 (m, 3H); 1,99 (m, 3H); 2,10-2,15 (m, 3H); 2,64-2,68 (m, 2H); 2,87-2,92 (m, 2H); 3,14 (d, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,53 (d, 2H); 4,72 (d, 2H); 7,26-7,28 (m, 2H); 7,32-7,38 (m, 5H); 7,44 (m, 1H); 7,78-7,80 (dd, 1H); 7,93 (dd, 1H).

16) 4-[(1-(4-Metoximetilfeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(4-CH}_2\text{OCH}_3\text{)}$)

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 8 (3,3 mmoles; 990 mg) en 2-butanona (33,5 ml) se añadió 4'-metoximetil-2-bromoetilbenceno preparado en el Ejemplo 8f (800 mg; 3,7 mmoles). La disolución se puso a reflujo durante 30 minutos, después se añadió trietilamina (130 mg; 1,29 mmoles; 0,2 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después se añadió una porción adicional de etilamina (3,3 mmoles; 0,33 g) y, después de otras dos horas, la mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con 2-butanona. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar un producto bruto, que se cromatografió en una columna de Al_2O_3 , eluyendo con acetato de etilo. De este modo se obtuvieron 0,67 g de producto (48,5%) que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 102-105°C (isopropanol/hexano),

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,61-1,68 (m, 2H); 1,96-1,99 (m, 3H); 1,84 (m, 3H); 1,99 (m, 3H); 2,10-2,15 (m, 3H); 2,64-2,68 (m, 2H); 2,11-2,14 (m, 2H); 2,64-2,68 (m, 2H); 2,87-2,92 (m, 2H); 3,12-3,14 (d, 2H); 3,44 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 4,48 (s, 2H); 4,51-4,54 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 4H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,42-7,45 (dd, 1H); 7,78-7,80 (dd, 1H); 7,92-7,94 (dd, 1H).

17) 2-[2-[4-[O-(2-Metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-il)-metoxipiperid-1-il]etil]benzoato de metilo

(Compuesto de fórmula I: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(2-COOCH}_3\text{)}$)

Una mezcla del producto preparado en el Ejemplo 8 (3,31 mmoles; 1,0 g) y 2-(2-bromoetil)bencenocarboxilato de metilo preparado en el Ejemplo 8h (3,64 mmoles; 0,74 g) en 2-butanona (35 ml) se puso a reflujo durante 30 minutos. Después de añadir trietilamina (4,0 mmoles; 0,4 g; 0,56 ml), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con 2-butanona (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar 450 mg (30%) de producto puro que tiene las siguientes características:

aceite amarillo,

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,28 (m, 1H); 1,65-1,68 (m, 2H); 1,96-1,98 (m, 3H); 2,26 (m, 2H); 2,70-2,74 (m, 2H); 3,17-3,29 (m, 4H); 3,92 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,50 (dd, 2H); 7,27-7,36 (m, 5H); 7,39-7,48 (m, 2H); 7,75 (dd, 1H); 7,88-7,92 (m, 2H).

17a) Ácido 2-[2-[4-[O-(2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-il)metoxi-piperid-1-il]etil]benzoico

(Compuesto de fórmula I: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(2-COOH)}$)

A una disolución del producto preparado en el Ejemplo 17 (0,74 mmoles; 0,34 g) en 3,4 ml de THF/EtOH 1/1 se añadió NaOH 1 N (1,4 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se añadió ácido acético glacial hasta pH 6. El sólido obtenido se eliminó por filtración para dar un producto (50% de rendimiento) que tiene las siguientes características:

sólido, p.f. 165°C (acetato de etilo),

RMN ^1H (DMF-d_7 , δ ppm): 1,30 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,79-1,82 (m, 1H); 2,51 (m, 5H); 2,87-2,92 (m, 2H); 3,07-3,10 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,35 (d, 2H); 7,23-7,37 (m, 5H); 7,57-7,62 (m, 3H); 7,72 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H).

18) 4-[(1-(4-Sulfamidofeniletil)piperid-4-il)metiloxi]-2-metil-2H-pirrol[3,4-c]quinolina

(Compuesto de fórmula I: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-(4-SO}_2\text{NH}_2\text{)}$)

Una mezcla del producto preparado en el Ejemplo 8 (3,37 mmoles; 0,99 g) y 4-sulfonamido-1-(2-bromoetil)benceno preparado en el Ejemplo 8j (3,78 mmoles; 1,00 g) en 2-butanona (34 ml) se puso a reflujo durante 10 minutos. Después de añadir trietilamina (3,64 mmoles; 0,188 g; 0,52 ml), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 35 minutos. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con 2-butanona (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo un producto bruto, que se cromatografió en una columna de alúmina, eluyendo con acetato de etilo, y después en una columna de sílice, eluyendo con una mezcla 10/1 de acetato de etilo/metanol. De este modo se obtuvieron 140 mg (11%) de producto que tiene las siguientes características:

10 sólido coloreado naranja; p.f. 169°C con descomposición (tolueno),

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,18-1,36 (m, 2H); 1,85 (m, 3H); 2,01-2,26 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 3,71-3,92 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,43 (m, 2H); 7,27-7,36 (m, 2H); 7,55-7,60 (m, 3H); 7,73 (m, 2H); 7,97 (m, 2H).

15 Ejemplos de formulación

Ejemplo 1

20 Un comprimido que contiene, como principio activo, el Compuesto 12a de la presente invención, tiene la siguiente composición:

Principio activo	50 mg
Monohidrato de lactosa	161 mg
Fosfato cálcico dibásico deshidratado	161 mg
Celulosa microcristalina	95 mg
Almidón de maíz	30 mg
Carboximetilalmidón sódico	24 mg
Povidona	11 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplo 2

25 Una ampolla que contiene, como principio activo, el Compuesto 12a de la presente invención, tiene la siguiente composición:

Principio activo	25 mg
Sorbitol	cs disolución iso-osmótica
Agua	cs100 ml

Ejemplo 3

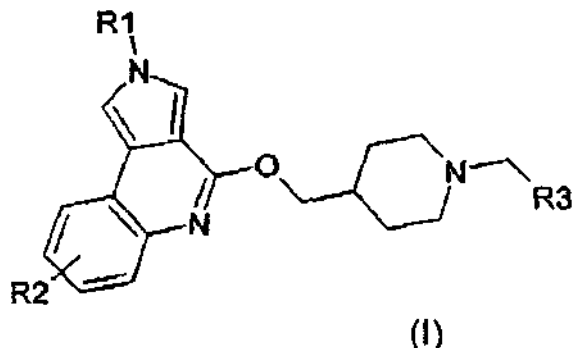
30 Una composición farmacéutica en forma de gránulos que contiene, como principio activo, el Compuesto 12a de la presente invención, tiene la siguiente composición:

Principio activo	50 mg
Maltitol	1300 mg
Manitol	2700 mg
Sacarosa	1000 mg
Ácido cítrico	20 mg
Aspartamo	20 mg
Saborizante	200 mg

35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo alquilalcoxi;

R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃;

R3 es (i) un átomo de hidrógeno; (ii) un grupo alquilo lineal o ramificado; (iii) un grupo alquilalcoxi; (iv) un grupo arilalquilo o un grupo heteroarilalquilo, en los que el grupo alquilo contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, y el grupo arilo o heteroarilo pueden ser sustituidos con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, -OH, -NR'R'', -NO₂, -CF₃, -CO₂R', R'CON(R''), R'SO₂N(R'')- y R'R''NSO₂-, en los que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; (v) R^{iv}R^vNCO(CH₂)_n-, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^{iv} y R^v, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, -OH, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -CO₂H, -CO₂-alquilo de C₁₋₃, -SO₂NH₂ y -NHSO₂-alquilo de C₁₋₃; y (vi) C_γ-(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un grupo alicíclico de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de entre N y O, opcionalmente N-sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

las sales de adición de ácidos de los mismos con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, y las sales de adición de bases de los mismos con una base orgánica o mineral farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃, y R3 es (i) un átomo de hidrógeno; (ii) un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; (iii) un grupo arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo puede ser sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, -OH, -NR'R'', -NO₂, -CO₂R', R'CON(R''), R'SO₂N(R'')- y R'R''NSO₂-, en los que R' y R'', que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; (iv) R^{iv}R^vNCO(CH₂)_n-, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^{iv} y R^v, que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno, un grupo arilo o un grupo heteroarilo; y (v) C_γ-(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un grupo heterocíclico saturado seleccionado de entre el grupo que comprende morfolina, piperidina, N-metilpiperazina y pirrolidina.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, R2 es un átomo de hidrógeno, -CF₃, -OSO₂CF₃, -SO₂CH₃, -SO₂NHCH₃ o -NHSO₂CH₃, y R3 es (i) un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; (ii) un grupo arilalquilo, en el que el grupo arilo puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado de entre un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3

átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $R'CON(R'')$, $R'SO_2N(R'')$ y $R'R''NSO_2$, en los que R' y R'' , que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; (iii) $R^IVR^V NCO(CH_2)_n$, en el que n es un número entero de 0 a 2, y R^IV y R^V , que pueden ser idénticos o diferentes, son un átomo de hidrógeno o un grupo arilo; y (iv) $C_\gamma(CH_2)_m$, en el que m es un número entero de 0 a 2, y C_γ es un resto de morfolina o de piperidina.

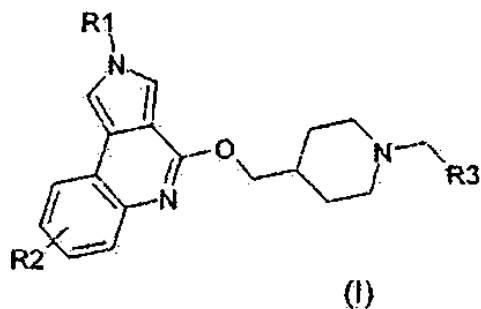
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 , R_2 y R_3 están representados en la siguiente tabla:

Compuesto	R_1	R_2	R_3
1	H	Cl	CH_3
2	C_2H_5	CH_3	C_2H_5
3	CH_3	H	$CH_2CH_2CH_3$
4	CH_3	H	$CH_2-C_6H_5$
5	$CH(CH_3)_2$	H	$CH_2-C_6H_5$
6	CH_3	H	$CONH-C_6H_5$
7	CH_3	H	C_6H_5
9	CH_3	H	CH_2-N -morfolina
10	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-NO_2)$
11	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-NH_2)$
12	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-COOC_2H_5)$
12a	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-COOH)$
13	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-NHCOCH_3)$
14	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-NHSO_2CH_3)$
15	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-CH_2OH)$
16	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-CH_2COCH_3)$
17	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(2-COOCH_3)$
17a	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(2-COOH)$
18	CH_3	H	$CH_2-C_6H_4-(4-SO_2NH_2)$
19	C_2H_5	H	$CH_2-C_6H_4-(4-SO_2NHCH_3)$
20	CH_2CH_3	Br	CH_2-N -pirrólo-(3-OH)
21	CH_3	Cl	$CONH-C_6H_4-(4-NH_2)$
22	$CH_2OC_2H_5$	C_2H_5	CH_2-N -piperidina
23	CH_3	H	$CH_2-C_6H_{11}$
24	CH_3	H	$CH_2-C_5H_9$

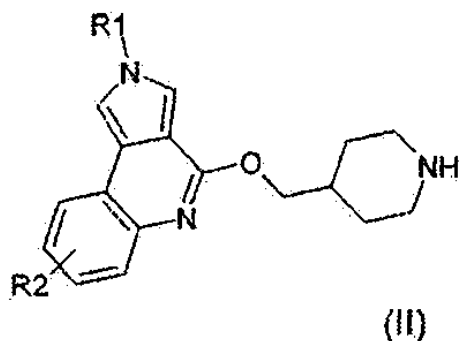
5. Formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una sal de adición de ácidos o de adición de bases del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dicha formulación farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácidos o de adición de bases del mismo para asegurar un nivel de administración comprendido entre 0,001 y 100 mg/kg/día de compuesto de fórmula (I), expresado en forma libre.

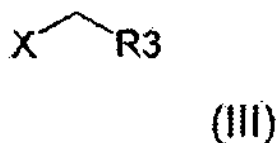
7. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende la reacción entre el compuesto de fórmula (II):



10 y el compuesto de fórmula (III):

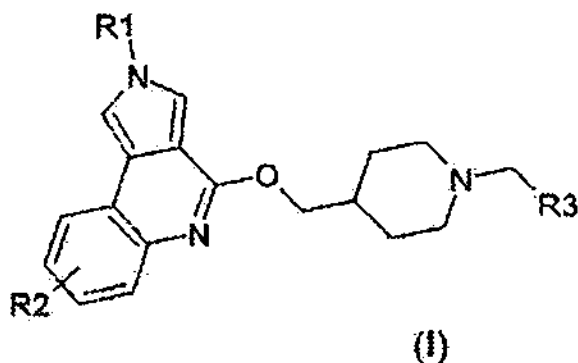


15 en las que R1, R2 y R3 tienen el significado descrito anteriormente, y X representa un átomo de halógeno.

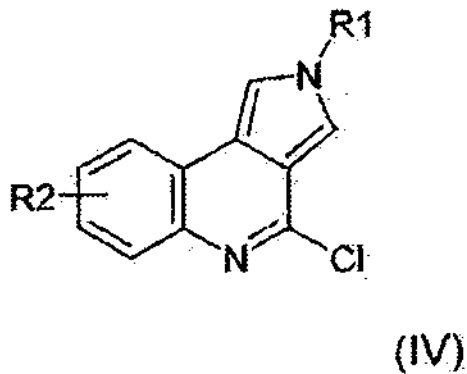
8. Procedimiento de preparación según la reivindicación 7, en el que dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de un compuesto de base orgánica o mineral.

9. Procedimiento de preparación según una u otra de las reivindicaciones 7 y 8, en el que dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un agente activante seleccionado de entre el grupo que comprende yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de cesio, yoduro de tetrabutilamonio y yoduro de trimetilfenilamonio.

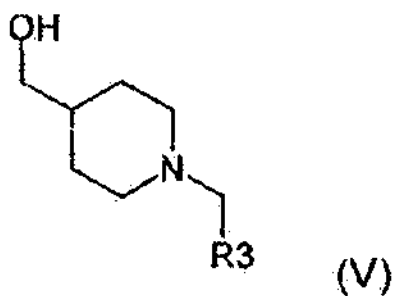
10. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



o una sal de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende la reacción entre el compuesto de fórmula (IV):



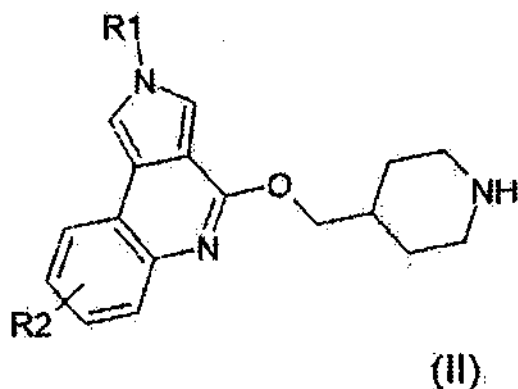
y el compuesto de fórmula (V):



en las que R1, R2 y R3 tienen el significado descrito anteriormente.

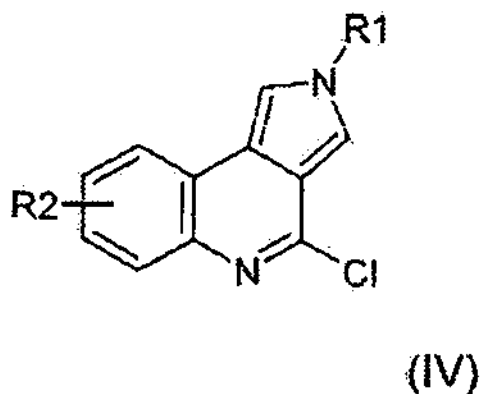
11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 10, en el que dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico dipolar en presencia de un compuesto básico.

12. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II):

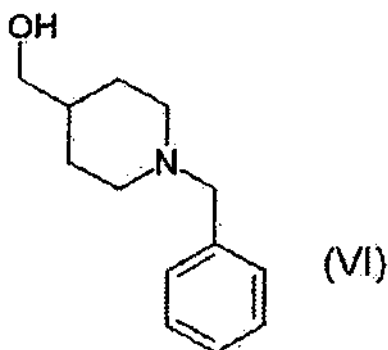


en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende:

(1) la reacción entre el compuesto de fórmula (IV):

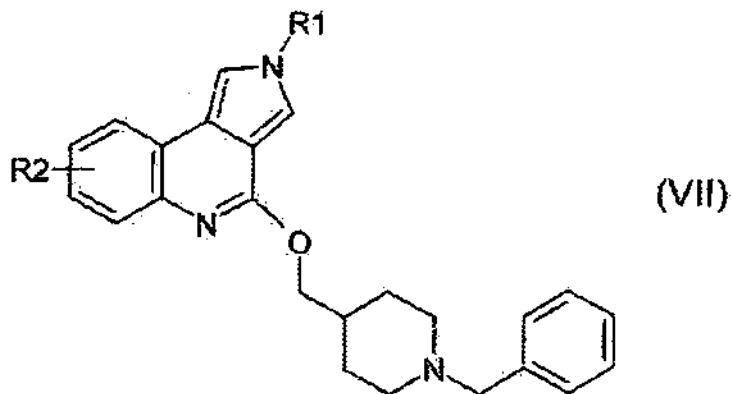


y el compuesto de fórmula (VI):



5

en las que R1 y R2 tienen el significado descrito anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (VII):



10

y

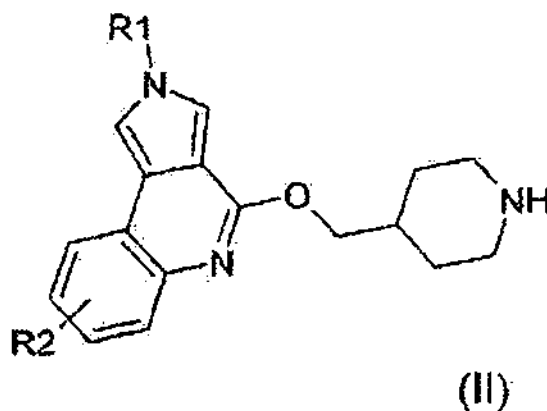
(2) la reacción de desbencilación del nitrógeno piperidínico del compuesto de fórmula (VII) para dar el compuesto de fórmula (II), llevándose a cabo dicha reacción mediante hidrogenación.

15

13. Procedimiento de preparación según la reivindicación 12, en el que dicha reacción (1) se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico dipolar seleccionado de entre el grupo que comprende cetonas, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano y acetonitrilo, en presencia de un compuesto básico seleccionado de entre el grupo que comprende hidróxido de sodio e hidruro de sodio, y dicha reacción (2) se lleva a cabo en un disolvente alcohólico en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón.

20

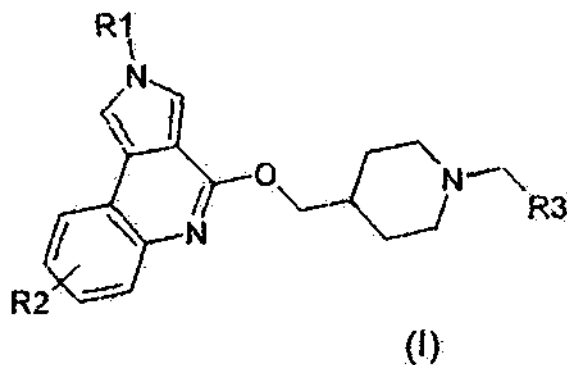
14. Compuesto de fórmula (II):



en la que:

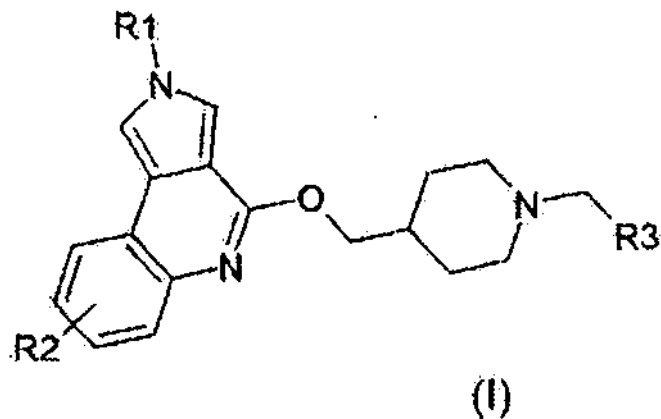
- 5 R1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo alquilalcoxi; y
 R2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado.

15. Compuesto de fórmula (I):



o una sal de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso farmacéutico.

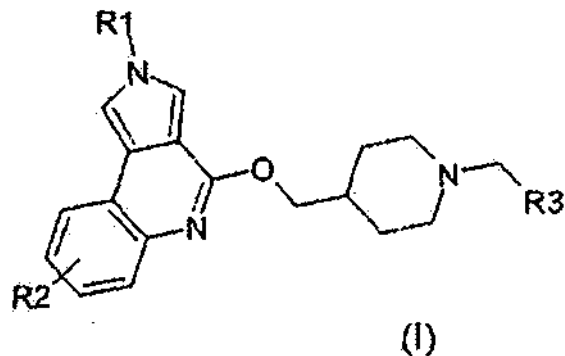
16. Uso de un compuesto de fórmula (I):



o de una sal de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de una composición

farmacéutica destinada al tratamiento de trastornos de movilidad intestinal, y trastornos del sistema nervioso central, de incontinencia urinaria y de arritmia cardíaca.

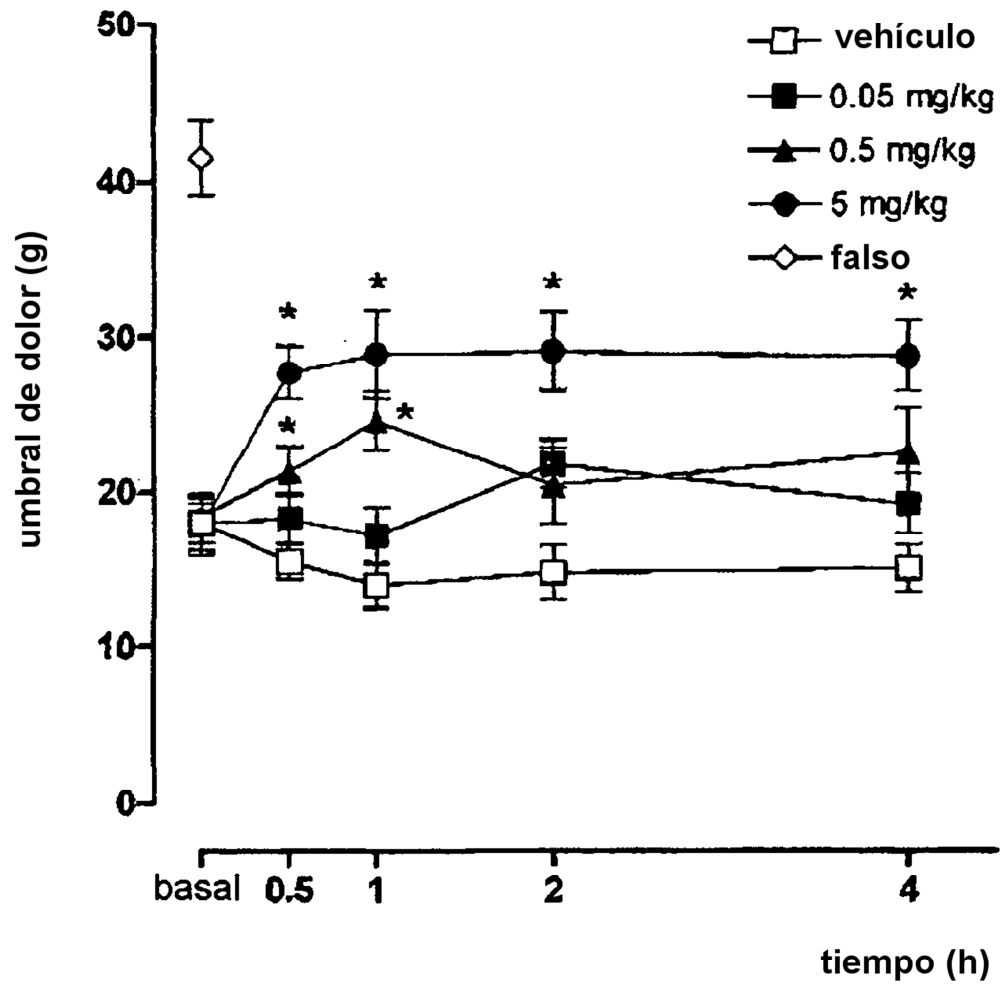
17. Uso de un compuesto de fórmula (I):



o de una sal de adición de ácidos o de adición de bases farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1, R2 y R3 tienen el significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de dolor crónico.

18. Uso de un compuesto según la reivindicación 17, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de dolor neuropático provocado por diabetes, cáncer, inmunodeficiencia, traumas, isquemia, esclerosis múltiple, ciática, neuralgia trigeminal, y síndrome postherpético.

FIGURA 1



Utilizado 7-9 ratas/grupo

*p < 0,05 vs vehículo; ANOVA seguido por test Dunnett