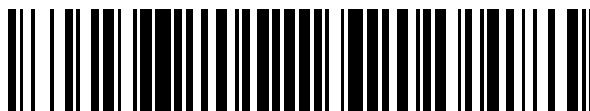


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 572**

51 Int. Cl.:

**C07D 455/02** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11726146 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2585460**

54 Título: **Derivados de quinolizidina e indolizidina**

30 Prioridad:

**22.06.2010 EP 10166776**

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

**27.11.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstrasse, 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KOLCZEWSKI, SABINE y**

**PINARD, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

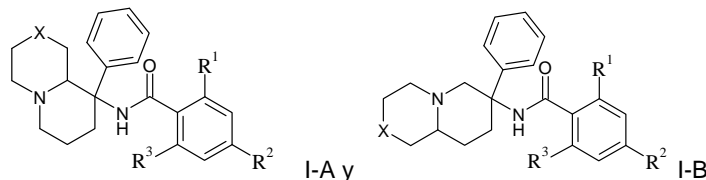
**ES 2 523 572 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolizidina e indolizidina.

5 La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general I-A ó I-B



en donde,

10 X, es un enlace o un grupo  $-CH_2$ ,  
 $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son, de una forma independiente, las unas con respecto a las otras, hidrógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, ó S-alquilo inferior; o a sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, a una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos de éstos.

15 Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de las fórmulas I-A y I-B, y a su utilización, en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.

20 Los documentos FR 2 906 251, EP 0 044 573 y WO 02/24695 describen varios derivados de quinolizidina e indolizidina que difieren de los presentes compuestos en la naturaleza del patrón de sustitución sobre el núcleo básico de quinolizidina e indolizidina.

25 Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los compuestos de las fórmulas generales I-A y I-B, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1), y que éstos tienen una buena selectividad a los inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

30 La esquizofrenia, es una devastadora y progresiva enfermedad neurológica, caracterizada por síntomas episódicos progresivos, tales como las delusiones, las alucinaciones, mediante trastornos y psicosis y síntomas negativos persistentes, tales como el efecto de abatimiento, el déficit de atención y la retirada o abandono social, y los deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, Neuron, 2000, 28:325-33). Durante décadas, la investigación, se ha centralizado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica", la cual ha conducido a intervenciones terapéuticas que involucran el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A y Okuyama S, et al., 2000, Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (1): 75-98). Este método farmacológico de enfocar la cuestión, está dirigido, de escasa forma, a los síntomas cognitivos y negativos, los cuales son los mejores predictores del desenlace o desarrollo funcional (Sharma T., Br. J. Psychiatry, 1999, 174(suppl. 28): 44-5,1).

40 Un modelo complementario de la esquizofrenia, es el que se propuso a mediados de los años 1960, basado en la acción psicotomimética, provocada por el sistema de glutamato, mediante compuestos tales como la fenciclidina (PCP), y agentes relacionados (cetamina), los cuales son antagonistas no competitivos de receptores NMDA. De una forma interesante, en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP, incorpora síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, pareciéndose así, de este modo, de una forma muy parecida, a la esquizofrenia, en pacientes. (Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45: 668-679 y referencias aquí citadas). Adicionalmente, además, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1, exhiben anormalidades similares a aquéllas observadas en modelos farmacéuticamente inducidos de la esquizofrenia, que soportan un modelo, en el cual, la actividad reducida del receptor NMDA, tiene como resultado un comportamiento similar al de la esquizofrenia (Mohn AR et al., 1999, Cell, 98: 427-236).

50 La neurotransmisión del glutamato, de una forma particular, la actividad del receptor NMDA, juega un rol interpretativo crítico, en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, tal como los receptores NMDA, parece servir como un interruptor graduado para conseguir el umbral de la plasticidad sináptica y la formación de memoria (Hebb DO, 1949, The organization of behavior, Wiley, NY; Bliss TV y Collingridge GL, 1993, Nature, 361: 31-39). Ratones transgénicos que sobreexpresaban la subunidad de NMDA NR2B, exhibían una plasticidad sináptica aumentada y una superior capacidad en el aprendizaje y la memoria (Tang JP et al., 1999, Nature: 401- 63-69).

55 Así, de este modo, si se encuentra implicado un déficit de glutamato en la patofisiología de la esquizofrenia, la transmisión aumentada de glutamato, de una forma particular, vía la activación del receptor de NMDA, predecirá ambos tipos de efectos mejoradores anti-psicóticos y cognitivos.

60 El aminoácido glicina, según se conoce, tiene por lo menos dos importantes funciones, en el CNS (ó SNC). Éste actúa como un aminoácido inhibitorio, enlazando a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, y éste

influencia, también, la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato, para la función del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que, el glutamato se libera de una forma dependiente de la actividad, de los terminales sinápticos, la glicina, se encuentra aparentemente presente en un nivel más constante y parece modular / controlar el receptor, para su respuesta al glutamato.

Una de las formas más efectivas de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor, es la consistente en influenciar la re-absorción en las sinapsas. Los transportadores neurotransmisores, retirando los neurotransmisores del espacio extracelular, pueden controlar su tiempo de vida extracelular y, mediante ello, modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov RR et al, 2002, Trends en Pharm. Sci., 23(8): 367-373).

Los transportadores de glicina, los cuales forman parte de la familia del sodio y del cloruro de los transportadores neurotransmisores, juegan un rol interpretativo importante en la terminación de las acciones glicinérgicas post-sinápticas y el mantenimiento de la baja concentración de glicina extracelular, mediante la re-absorción de glicina hacia el interior de los terminales nerviosos presinápticos, y circundado finos procesos gliales.

Se han clonado dos distintos transportadores de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) del cerebro de mamíferos, los cuales dan lugar a dos transportadores con ~ 50% de homología de la secuencia de aminoácidos. El Gly-T1, presenta cuatro isoformas que surgen de un corte y empalme alternativo y el uso alternativo de promotores (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente se han encontrado dos de estas isoformas en el cerebro de los roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2, presenta, también, cierto grado de heterogeneidad. Se han identificado dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b), en el cerebro de los roedores. Se conoce que, el GlyT-1, se encuentra localizado en el CNS y en tejidos periféricos, mientras que, el GlyT-2, es específico al CNS. El GlyT-1, tiene una distribución predominantemente glial y éste se encuentra no únicamente en áreas que corresponden a los receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también fuera de estas áreas, en donde se ha postulado que se encuentran involucradas en la modulación de la función del receptor NMDA. (Lopez-Corcuera B et al., 2001, Mol. Mem. Biol., 18: 13-20). Así, de este modo, una estrategia para mejorar la actividad del receptor NMDA, es la de elevar la concentración de glicina en el micro-entorno medioambiental de los receptores NMDA sinápticos, mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergereon R. Et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:15730-15734; Chen L et al., 2003, J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703).

Los inhibidores del transportador de glicina, son apropiados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados de enfermedades implicadas, son la psicosis, la esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), los trastornos psicóticos del humor, tales como el trastorno depresivo mayor grave, los trastornos del humor asociados con los trastornos psicóticos, tales como la manía aguda o la depresión asociada con trastornos bipolares y trastornos del humor asociados con la esquizofrenia, (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), trastornos autísticos (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105: 525-535), trastornos cognitivos tales como las demencias, incluyendo la demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo al humano, los trastornos del déficit de atención y el dolor (Armer RE y Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).

Así, de este modo, el incremento de la activación de los receptores NMDA vía la inhibición de GlyT-1, puede conducir a agentes que tratan la psicosis, la esquizofrenia, la demencia y otros trastornos, en los cuales, se encuentran dañados los procesos cognitivos, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Los objetos de la presente invención, son los compuestos de las fórmulas I-a y I-B, en sí mismos, el uso de los compuestos de las fórmulas I-A y I-B, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores NMDA, vía la inhibición del GlyT-1, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de las fórmulas I-A y I-B, para la preparación de un medicamento para el control o la prevención de enfermedades tales como la psicosis, la disfunción de la memoria y del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia, y otras enfermedades, en las cuales, los procesos cognitivos, se encuentran dañados, tales como los trastornos del déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas, utilizando los compuestos de la presente invención, son la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

Adicionalmente, además, la invención, incluye las mezclas racémicas, la totalidad de sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos.

Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo inferior", significa un grupo de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, tert.-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono.

El término "acoxi inferior", significa un grupo alquilo inferior, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, el cual se encuentra unido a un átomo de O.

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

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno", significa un grupo alquilo inferior, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, como por ejemplo, los siguientes grupos: CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> ó CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>2</sub>F. El grupo "alquilo inferior sustituido por halógeno" preferido, es el grupo CF<sub>3</sub>.

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

Una forma de presentación de la invención, son los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es CH<sub>2</sub>, como por ejemplo

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1S,R;9aR,S)-1-fenil-octahidro-quinolizin-1-il)-4-trifluorometil-benzamida.

Una forma de presentación adicional de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es un enlace o eslabón, como por ejemplo

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((8S,R; 8aR,S)-8-fenil-octa-hidro-indolizin-8-il)-4-trifluorometil-benzamida

Una forma de presentación de la invención, son los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es CH<sub>2</sub>, como por ejemplo,

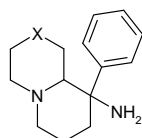
2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-octahidro-quinolizina-3-il)-4-trifluorometil-benzamida

Una forma de presentación adicional de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I-B, en donde, X, es un enlace o eslabón, como por ejemplo

2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 1), ó 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 2).

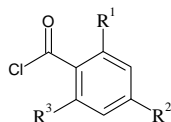
Los presentes compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante los procedimientos descritos abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



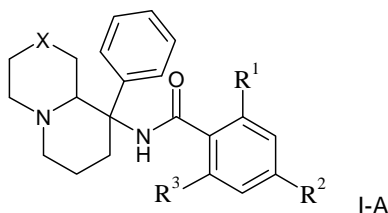
III

con un compuesto de la fórmula



IV

en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina para la obtención de un compuesto de la fórmula

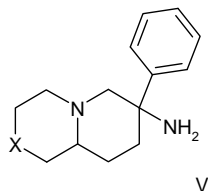


I-A

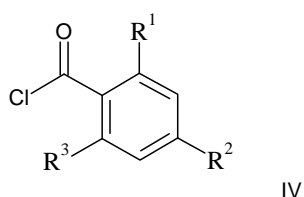
en donde, los sustituyentes, son tal y como éstos se han definido anteriormente, arriba.

Los presentes compuestos de la fórmula I-B, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante los procedimientos descritos abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende

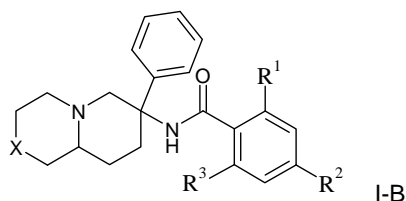
5 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula



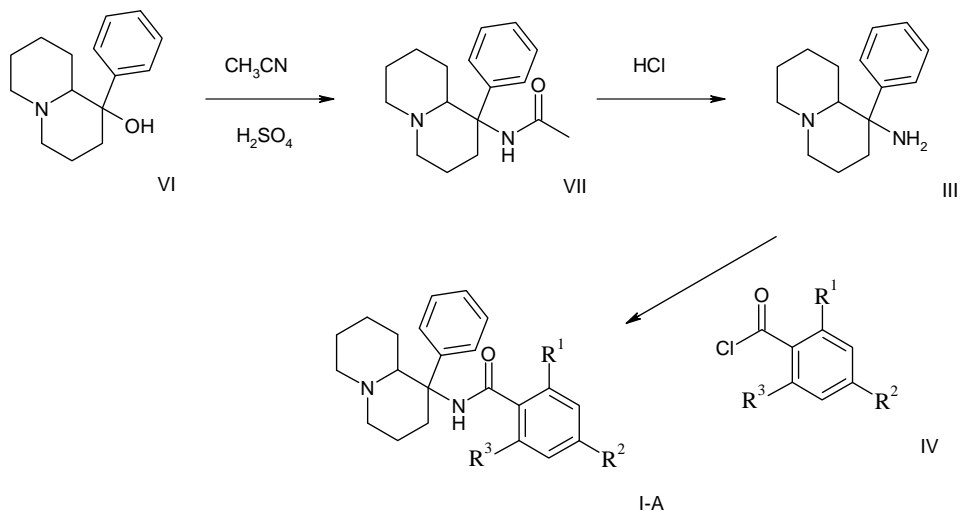
15 en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina, para la obtención de un compuesto de la fórmula



20 en donde, los sustituyentes, son tal y como éstos se han definido anteriormente, arriba.

Los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es un grupo -CH<sub>2</sub>-, pueden prepararse en concordancia con la variante del procedimiento a), y mediante el siguiente esquema 1. El material de partida, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o éste puede prepararse en concordancia con procedimientos que son conocidos.

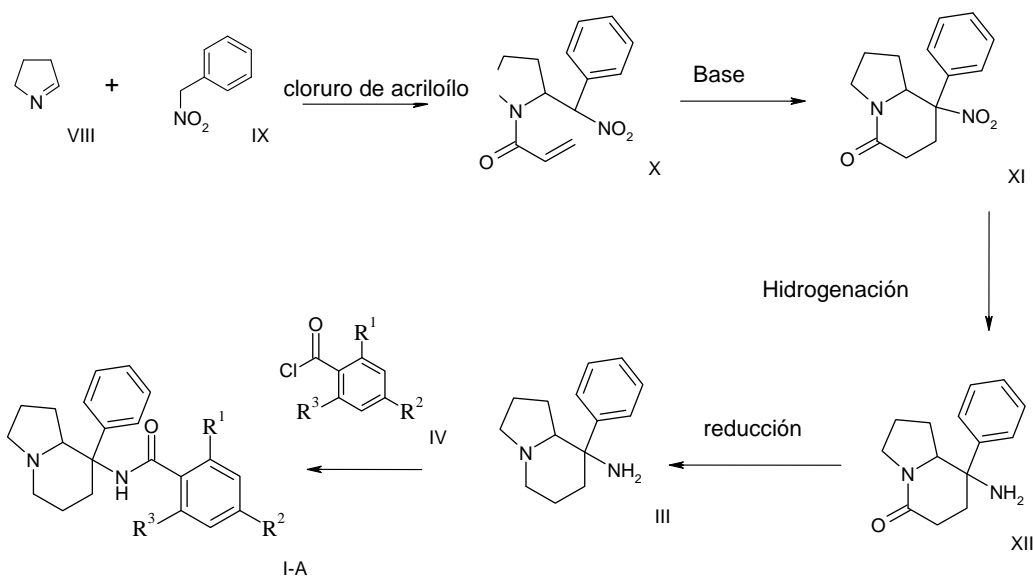
Esquema 1



5 Los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es un grupo  $-CH_2-$ , pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar un derivado de amino-quinazolidina de la fórmula III, con un cloruro de ácido de la fórmula IV, en presencia de un base, como la N-etildiisopropilamina. El derivado de amino-quinazolidina de la fórmula III, puede prepararse haciendo reaccionar el quinolizidinol VI, con acetonitrilo, en presencia de un ácido, como el ácido sulfúrico, para proporcionar el derivado de acetamida VII, el cual se transforma en III, en presencia de ácido, tal como el HCl.

10 Los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es un enlace o eslabón, pueden prepararse en concordancia con la variante del procedimiento b), y mediante el siguiente esquema 2. El material de partida, se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o éste puede prepararse en concordancia con procedimientos que son conocidos.

Esquema 2

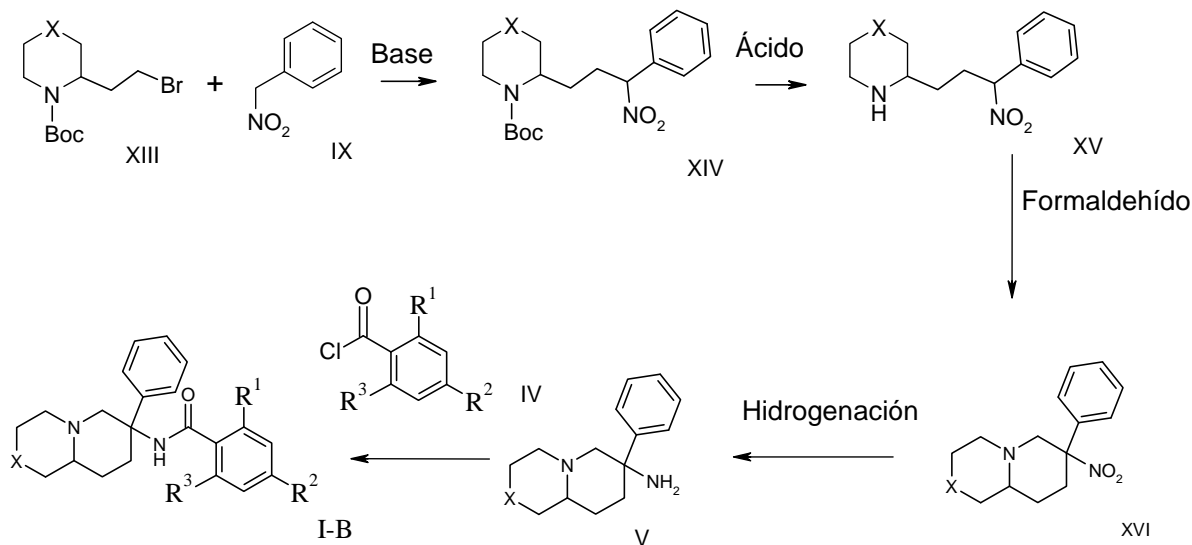


15 Los compuestos de la fórmula I-A, en donde, X, es un enlace o eslabón, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar un derivado de amino-indolizidina III, con un cloruro de ácido de la fórmula IV, en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina. El derivado de indolizidina de la fórmula III, puede prepararse procediendo a hacer reaccionar 1H-pirrolina VIII, con el derivado de nitro-bencilo IX, para proporcionar el correspondiente aducto de Mannich, el cual puede atraparse in situ, con cloruro de acrilóilo, para proporcionar X, el cual experimenta una reacción intramolecular de Michael, en presencia de una base, tal como el Amberlyst A21, para proporcionar indolizidona XI. El derivado de indolizidona XI, puede reducirse al derivado de amino-indolizidona XII, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador metálico, tal como el Nickel-Raney. La reacción de XII con un agente reductor, tal como el hidruro de aluminio, proporciona el derivado de amino-indolizidina de la fórmula III.

20 Los compuestos de fórmula I-B en donde un grupo  $-CH_2-$  es un enlace puede prepararse de conformidad con la variante de procedimiento c) y con el esquema 3 siguiente. El material de partida se encuentra en el comercio o puede prepararse de conformidad con métodos conocidos.

30

Esquema 3



- 5 Los compuestos de la fórmula I-B, en donde, X, es un enlace o eslabón, o un grupo  $-\text{CH}_2-$ , pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar un derivado de amino-indolizidina (X = enlace o eslabón) ó quinolizidina (X  $-\text{CH}_2-$ ) de la fórmula, con un cloruro de ácido de la fórmula IV, en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina. El compuesto V, puede prepararse procediendo a hacer reaccionar un derivado boc-protegido de bromo VIII, con el derivado de nitro-bencilo IX; en presencia de una base, tal como el butil-litio, para proporcionar el aducto XIV, seguido de la retirada del grupo protector Boc, en presencia de un ácido, tal como el HCl, una reacción de Mannich intramolecular con formaldehído y, finalmente, la hidrogenación del grupo nitro, en presencia de un catalizador metálico, tal como un catalizador de Nickel-Raney.
- 10

15 Las mezclas racémicas del compuesto quiral I, pueden prepararse utilizando HPLC quiral.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I, pueden convertirse en las correspondientes bases libres, mediante el tratamiento con por lo menos un equivalente estequiométrico de una base apropiada, tal como el hidróxido potásico o sódico, el carbonato potásico, el bicarbonato sódico, el amoníaco, y por el estilo.

20 Parte experimental:

Abreviaciones

HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluro

DMF Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

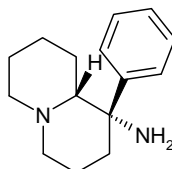
25 THF Tetrahidrofurano

TMEDA Tetrametiletilendiamina

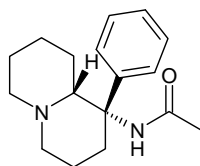
Preparación de los intermediarios

30 Ejemplo A.1

Preparación de la (1R,S; 9S,R)-1-Fenil-octahidro-quinolizina-1-ilamina

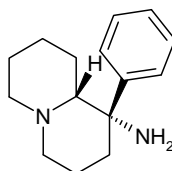


35 a) etapa 1: N-((1R,S; 9S,R)-1-Fenil-octahidro-quinolizina-1-il)-acetamida



A una suspensión de 710 mg (3,069 mmol) de 1-fenil-octahidro-quinolizin-1-ol (CAS: 22525-61-7) en 5,3 ml de acetonitrilo, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, 1,8 ml de ácido sulfúrico (98%), a una temperatura de 0 °C, en un transcurso de tiempo de 15 minutos. La solución incolora, se agitó, a continuación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 48 horas. La solución, se vertió sobre hielo. La mezcla, se basificó con NaOH 5N y se extrajo, 3 veces, con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), sobre sílice, con un gradiente formado a partir de h-heptano y acetato de etilo (1 a 100%), para proporcionar 625 mg (74.8 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 273,4 (M+H<sup>+</sup>).

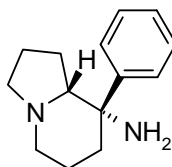
b) etapa 2: (1R,S;9S,R)-1-Fenil-octahidro-quinolizin-1-ilamina



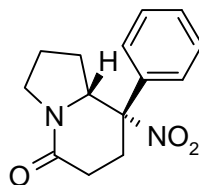
Se procedió a calentar una solución de 270 mg (0,991 mmol) de N-((1R,S;9S,R)-1-fenil-octahidro-quinolizin-1-il)-acetamida en 5,0 ml HCl 5N, en un baño de aceite, a una temperatura de 105 °C, durante un transcurso de tiempo de 6 días. La solución, se enfrió en un baño de hielo, y se basificó con una solución de NaOH 5N. La capa acuosa, se extrajo 6 veces con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y metanol (0 a 50 %) para proporcionar 90 mg (40 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color amarillo. MS(m/e): 231,4 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo A.2

Preparación de la 8R,S; 8aS,R)-8-Fenil-octahidro-indolizin-8-ilamina



a) etapa 1: (8R,S; 8aS,R)-8-Nitro-8-fenil-hexahidro-indolizin-5-ona

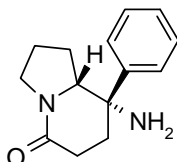


A una solución de 280 mg (2,042 mmol) de nitrometil-benceno en 3 ml dioxano, a la temperatura ambiente, se le añadió una solución de 141 mg (2,042 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirrol (CAS: 638-31-3) en 0,5 ml dioxano. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, después, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 2,5 horas, y después, se enfrió a una temperatura de 5-10 °C, y se procedió a añadir 198,2 µl (2,45 mmol) de cloruro de acrililo, mediante procedimiento de goteo. La mezcla, se calentó, a continuación, a la temperatura ambiente, y se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La mezcla de reacción, se extinguió con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La fase acuosa, se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 511 mg de un aceite de color amarillo claro. El compuesto crudo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en



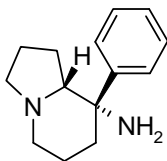
n-heptano y acetato de etilo (0 a 40 %), para proporcionar 332 mg de un aceite, el cual se disolvió en 3 ml de dioxano, y se añadieron 816 mg de Amberlyst A-21. La mezcla de reacción, se calentó a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche, se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró el Amberlyst, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado, se concentró bajo la acción del vacío. El compuesto crudo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en n-heptano y acetato de etilo (0 a 100 %), para proporcionar 329 mg (rendimiento productivo: 62%) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. (M+H+: 261,1)

b) etapa 2: (8R,S; 8aS,R)-8-Amino-8-fenil-hexahidro-indolizin-5-ona



A una solución de 60 mg (0,231 mmol) de (8R,S;8aS,R)-8-nitro-8-fenil-hexahidro-indolizin-5-ona en 1 ml de THF, se le añadieron 100 µl de de Nickel Raney (55 % en agua). La mezcla, se agitó a una temperatura de temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 90 horas. El aparato, se purgó con argón. El catalizador, se filtró (bajo atmósfera de argón), se lavó con THF y, el filtrado, se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar 38 mg (rendimiento productivo: 72 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. (M+H+: 231,3).

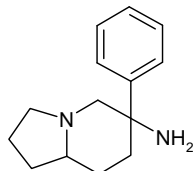
c) etapa 3: (8R,S; 8aS,R)-8-Fenil-octahidro-indolizin-8-ilamina



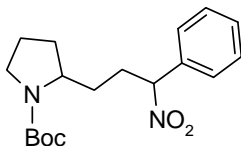
A una suspensión de 14 mg (0,33 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 0,4 ml THF, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 38 mg (0,165 mmol) de (8R,S; 8aS,R)-8-amino-8-fenil-hexahidro-indolizin-5-ona en 0,4 ml THF, a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se enfrió en un baño de hielo, y se extinguió, cuidadosamente, con 15 µl de agua, 15 µl de NaOH 5N y, finalmente, con 45 µl de agua, 15 µl de NaOH 5N y, finalmente, con 45 µl de agua. Se procedió a añadir acetato de etilo. La mezcla, se filtró, y el filtrado, se concentró bajo la acción del vacío, para proporcionar 30 mg (rendimiento productivo: 84 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. (M+H+: 217,4).

#### Ejemplo A.3

Preparación de la 6-Fenil-octahidro-indolizin-6-ilamina



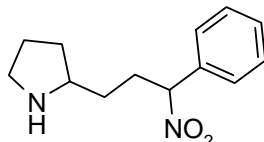
a) etapa 1: Éster tert.-butílico del ácido 2-(3-nitro-3-fenil-propil)-pirrolidin-1-carboxílico



A una solución de 200 mg (1,460 mmol) de éster tert.-butílico del ácido 2-(2-bromo-etil)-pirrolidin-1-carboxílico (CAS: 958026-65-8) en 4,3 ml de tetrahydrofurano, sobre tamices moleculares, y 851,0 µl de HMPA, a una temperatura de -78°C, se le añadieron, mediante procedimiento de goteo, 1,92 ml (3,064 mmol) de n-BuLi (1,6 M en hexano). Después de un transcurso de tiempo de 45 minutos a una temperatura de -78 °C, se procedió a añadir, mediante procedimiento de goteo, una solución de 406,2 mg (1,460 mmol) de nitrometil-benceno en 0,6 ml de

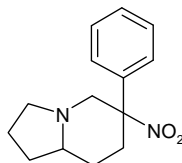
tetrahidrofurano, sobre tamices moleculares. Después de un transcurso de tiempo, a una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se dejó que, la mezcla de reacción, se calentara lentamente (durante un transcurso de tiempo de 5 horas,) a una temperatura de  $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla, se enfrió otra vez, a una temperatura de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se extinguió, a esta temperatura, con 0,4 mg de ácido acético y, a continuación, con 8 ml de cloruro amónico saturado. De vuelta a la temperatura ambiente, la fase acuosa, se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío. EL aceite crudo, de color amarillo (993 mg), se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en n-heptano y acetato de etilo (0 a 15 %), para proporcionar 242 mg (rendimiento productivo: 49,6 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. MS(m/e): 335,2 (M+H<sup>+</sup>).

b) etapa 2: 2-(3-Nitro-3-fenil-propil)-pirrolidina



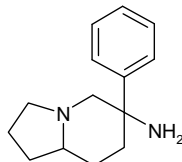
A una solución de 230 mg (0,688 mmol) de éster tert.-butílico del ácido 2-(3-nitro-3-fenil-propil)-pirrolidin-1-carboxílico en 3,5 ml de metanol, se le añadieron 860  $\mu\text{l}$  (0,344 mmol) de una solución 4M de HCl en dioxano. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 17 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío. El residuo, se disolvió en agua. La mezcla, se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo 6 veces con diclorometano. Los extractos combinados, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, bajo la acción del vacío, para proporcionar 96 mg (rendimiento productivo: 59,6 %) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS(m/e): 235,2 (M+H<sup>+</sup>).

c) etapa 3: 6-Nitro-6-fenil-octahidro-indolizina



A una suspensión de 95 mg (0,405 mmol) de 2-(3-nitro-3-fenil-propil)-pirrolidina en 1,5 ml de dioxano, se le añadieron 32,5  $\mu\text{l}$  (0,446 mmol) de formaldehído (37 % en agua). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, para obtener una solución, y, a continuación, se calentó, a una temperatura de  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en un baño de aceite, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente y diluyó con acetato de etilo. Se añadió sulfato sódico. La mezcla, se filtró, y el filtrado, se concentró bajo la acción del vacío. El residuo (993 mg), se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en n-heptano y acetato de etilo (0 a 10 %), para proporcionar 66 mg (rendimiento productivo: 66,1%) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. MS(m/e): 247,3 (M+H<sup>+</sup>).

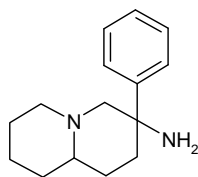
d) etapa 4: 6-Fenil-octahidro-indolizina-6-ilamina



A una solución de 62 mg (0,252 mmol) de 6-nitro-6-fenil-octahidro-indolizina en 2,0 ml THF, se le añadieron 150  $\mu\text{l}$  de Nickel Raney (50% en agua). La mezcla, se agitó, bajo atmósfera de hidrógeno, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El aparato, se purgó con argón. El catalizador, se filtró, se lavó con THF y, el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para proporcionar 57 mg (rendimiento productivo: 100 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite incoloro. MS(m/e): 217,4 (M+H<sup>+</sup>).

Ejemplo A.4

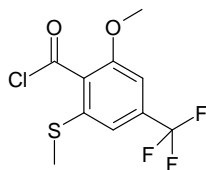
Preparación de la 3-Fenil-octahidro-quinolizina-3-ilamina



5 El compuesto del epígrafe, (aceite incoloro, MS(m/e): 231,4 (M+H<sup>+</sup>)), se preparó siguiendo la misma secuencia de reacción que la que se ha descrito para la preparación del ejemplo A3, utilizando éster tert.-butílico del ácido 2-(2-bromo-etil)-piperidin-1-carboxílico (CAS: 210564-52-6), como material de partida.

#### Ejemplo B.1

Preparación del cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoílo

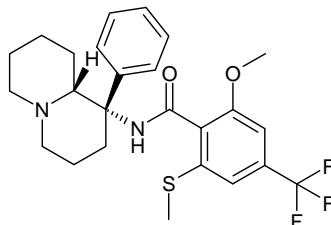


10 Se procedió a calentar una mezcla de 51 mg (0,191 mmol) de ácido 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzóico (CAS 1208984-79-5) y 140  $\mu$ l (1,91 mmol) cloruro de tionilo en (0,5 ml), en un baño de aceite, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción del vacío para  
15 proporcionar el compuesto del epígrafe.

Descripción de ejemplos activos:

#### Ejemplo 1

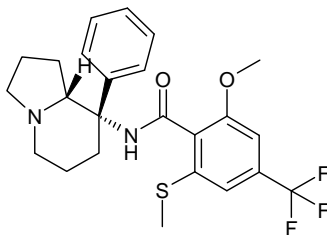
20 2-Metoxi-6-metilsulfanil-N-((1S,R;9aR,S)-1-fenil-octahidro-quinolizin-1-il)-4-trifluorometil-benzamida



25 A una solución de 33 mg (0,143 mmol) de (1R,S; 9S,R)-1-fenil-octahidro-quinolizin-1-ilamina (Ejemplo A1) y 74  $\mu$ l (0,429 mmol) de N-etildisopropilamina en diclorometano (0,33 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 53 mg (0,186 mmol) de cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoílo (Ejemplo B1) en diclorometano (0,3 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. La solución, se lavó, una vez, con una solución 2M de bicarbonato sódico. La capa acuosa, se extrajo, una vez, con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico,  
30 se filtraron, y se concentraron, bajo acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en n-heptano y acetato de etilo (0 a 50 %), para proporcionar 44 mg (rendimiento productivo: 64,2 %) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. MS(m/e): 479,1 (M+H<sup>+</sup>).

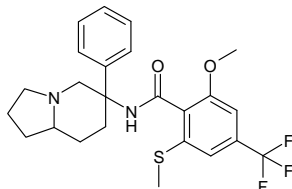
#### Ejemplo 2

35 2-Metoxi-6-metilsulfanil-N-((8S,R; 8aR,S)-8-fenil-octahidro-indolizin-8-il)-4-trifluorometil-benzamida

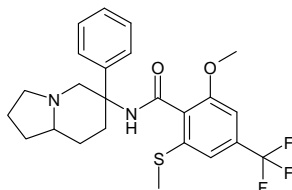


El compuesto del epígrafe (goma incolora, MS(m/e): 465,2 (M+H<sup>+</sup>)), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, utilizando (8R,S; 8aS,R)-8-fenil-octahidro-indolizina-8-ilamina (ejemplo A.2), como material de partida.

- 5 Ejemplo 3  
2-Metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 1)

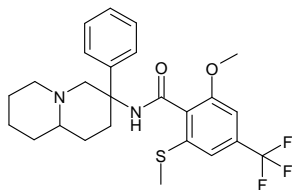


- 10 Ejemplo 4  
2-Metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 2)



- 15 A una solución de 55 mg (0,254 mmol) de 6-fenil-octahidro-indolizina-6-ilamina (ejemplo A.3) y 130  $\mu$ l (0,762 mmol) de N-etildiisopropilamina en diclorometano (0,9 ml), se le añadió, mediante procedimiento de goteo, una solución de 63 mg (0,22 mmol) de cloruro de 2-metoxi-6-metilsulfanil-4-trifluorometil-benzoilo (ejemplo B.1) en diclorometano (0,6 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. La solución, se lavó, una vez, con una solución 2M de bicarbonato sódico. La capa acuosa, se extrajo, una vez, con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo la acción del vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea), sobre sílice, eluyendo en n-heptano y acetato de etilo (0 a 50 %), para proporcionar 26 mg (rendimiento productivo: 22 %) del compuesto del ejemplo 3 (2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida, diastereoisómero 1, el primer compuesto en producción), como una goma de color amarillo claro, MS (m/e): 465,2 (M+H<sup>+</sup>) y 49 mg (rendimiento productivo: 41,5 %) del compuesto del ejemplo 4 (2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indolizina-6-il)-4-trifluorometil-benzamida, diastereoisómero 2, segundo compuesto en producción), como un sólido de color blanco, MS(m/e): 465,2 (M+H<sup>+</sup>).

- Ejemplo 5  
2-Metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-octahidro-quinolizina-3-il)-4-trifluorometil-benzamida



- 30 El compuesto del epígrafe (espuma de color blanco, MS(m/e): 479,1 (M+H<sup>+</sup>)), se preparó en concordancia con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, utilizando 3-fenil-octahidro-quinolizina-3-ilamina (ejemplo A.4), como material de partida.
- 35 Los compuestos de la fórmula IA y I-B, y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables, poseen unas valiosas propiedades farmacológicas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1).

- Los compuestos, se investigaron, en concordancia con el test de ensayo que se proporciona abajo, a continuación.

#### 40 Soluciones y materiales

- Medio DMEM completo: Mezcla de nutrientes F-12 (Gibco Life technologies), suero bovino fetal (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomicina 1% (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies)
- 45 Tampón de absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM HEPES-Tris, pH 7,4, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO<sub>4</sub>, 10 mM (+) D-glucosa.
- Células Flp-in™-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07), transfectadas, de una forma estable, con GlyT1b cDNA.

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

En el día 1, se procedió a colocar en placas de cultivo, de 96 hoyos, células de mamíferos (Flp-in™-CHO), transfectadas con mGlyT-1b cDNA, a una densidad de 40.000 células / pozo, en medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2, el medio, se procedió a aspirar el medio y, las células se lavaron dos veces con tampón de absorción (UB). Las células, se incubaron, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 22°C, con sendos (i) sin competidor potencial, (ii) glicina no radioactiva 10 mM, (iii), una concentración de un inhibidor potencial. Se utilizó una gama de concentraciones del inhibidor, para generar datos para calcular la concentración de inhibidor, dando como resultado un porcentaje del 50% del efecto (por ejemplo, IC<sub>50</sub>, la concentración del competidor que inhibía la absorción de glicina de un 50%). Se procedió entonces a añadir, inmediatamente, una solución que contenía [<sup>3</sup>H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 mM de glicina no radioactiva. Las placas, se incubaron, con una cuidadosa agitación y, la reacción, se paró mediante aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con UB enfriado con hielo. Las células se lisaron con líquido de centelleo, se agitaron durante un transcurso de tiempo de 3 horas, y se procedió al recuento de la radioactividad en las células, utilizando un contador de centelleo.

Los compuestos descritos en los ejemplos 1 - 5, tienen unos datos del valor de IC<sub>50</sub> < 0,1 μM. Los datos del valor de IC<sub>50</sub>, para los compuestos de la fórmula I-A y I-B, se proporcionan en la tabla 1.

20

Tabla 1

Ejemplo N°	Datos del valor de IC <sub>50</sub> (μM)
1	0,080
2	0,025
3	0,017
4	0,013
5	0,028

25

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

30

Los compuestos de la fórmula I-A y I-B, pueden procesarse con portadores o soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y por el estilo, por ejemplo, como tales portadores o soportes, para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-líquidos y líquidos, y por el estilo. En dependencia de la naturaleza de la sustancia activa, usualmente, no obstante, no se requieren portadores o soportes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes apropiados, para la producción de soluciones y jarabes, son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y por el estilo. Los portadores apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos, y por el estilo.

40

Las preparaciones farmacéuticas, pueden también contener, adicionalmente, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstos pueden también contener, todavía, otras sustancias terapéuticamente valiosas.

45

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I-A y I-B, ó una sal de éstos, farmacéuticamente aceptable, y un portador o soporte terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, tal y como también lo es, un procedimiento para su producción, el cual comprende, el poner en contacto uno o más compuestos de la fórmula I-a y I-B y / o sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, una o más sustancias, terapéuticamente valiosas, adicionales, en una administración galénica, conjuntamente con uno o más portadores o soportes inertes, terapéuticamente aceptables.

50

Las indicaciones mayormente preferidas, en concordancia con la presente invención, son aquellas, las cuales incluyen trastornos del sistema nervioso central, como por ejemplo, el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

- 5 La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación, para los adultos, puede variar dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg, por día, de un compuesto de la fórmula general I-a y I-B, ó de la correspondiente cantidad de una sal de éste, farmacéu-ticamente aceptable. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o en dosis divididas y, adicionalmente, el límite superior, puede también excederse, cuando se considere que sea indicado.

Formulación de tabletas (granulación en húmedo)

Partida	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1. Compuesto de fórmula I-A ó I-B	5	25	100	500
	2. Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. Celulosa microcristalina	30	30	30	150
20	5. Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 25 1. Mezclar las partidas 1, 2, 3 y 4, y granular con agua purificada.  
 2. Secar los gránulos, a una temperatura de 50°C.  
 3. Pasar los gránulos, a través de un equipo de molido apropiado.  
 4. Añadir la partida 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

30 Formulación de cápsulas

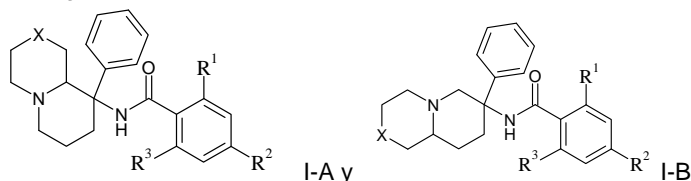
Partida	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. Compuesto de fórmula I-A ó I-B	5	25	100	500
	2. Lactosa hídrica DTG	159	123	148	---
35	3. Almidón de maíz	25	35	40	70
	4. Talco	10	15	10	25
	5. Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

40 Procedimiento de fabricación

1. Mezclar las partidas 1, 2 y 3, en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.  
 2. Añadir las partidas 4 y 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de 3 minutos.  
 3. Llenar en una cápsula apropiada.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula general I-A ó I-B



5 en donde,

X, es un enlace o un grupo -CH<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, de una forma independiente, las unas con respecto a las otras, hidrógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, ó S-alquilo inferior;

10 o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o sus correspondientes enantiómeros y / o isómeros ópticos de ésta.

2.- Un compuesto de la fórmula I-A, en donde, X, es CH<sub>2</sub>.

15 3.- Un compuesto de la fórmula I-A, según la reivindicación 2, en donde, el compuesto, 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((1S,R; 9aR,S)-1-fenil-octahidro-quinolizin-1-il)-4-trifluorometil-benzamida.

4.- Un compuesto de la fórmula I-A, en donde, X, es un enlace.

20 5.- Un compuesto de la fórmula I-A, según la reivindicación 4, en donde, el compuesto, es 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-((8S,R; 8aR,S)-8-fenil-octahidro-indolizin-8-il)-4-trifluorometil-benzamida

6.- Un compuesto de la fórmula I-B, en donde, X, es CH<sub>2</sub>.

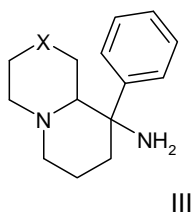
25 7.- Un compuesto de la fórmula I-B, según la reivindicación 6, en donde, el compuesto, es 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(3-fenil-octahidro-quinolizin-3-il)-4-tri-fluorometil-benzamida

8.- Un compuesto de la fórmula I-B, en donde, X, es un enlace.

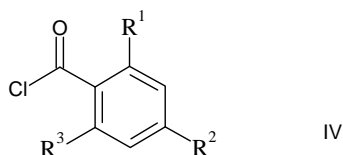
30 9.- Un compuesto de la fórmula I-B, según la reivindicación 8, en donde, los compuestos, son: 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indoliz-in-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 1), ó 2-metoxi-6-metilsulfanil-N-(6-fenil-octahidro-indoliz-in-6-il)-4-trifluorometil-benzamida (diastereoisómero 2).

35 10.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I-A ó I-B, según se da a conocer en la reivindicación 1, y su sal farmacéuticamente aceptable, procedimiento éste, el cual comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

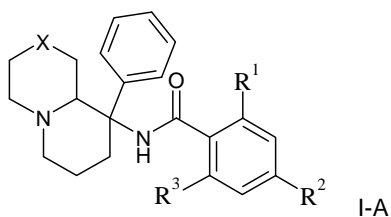


con un compuesto de la fórmula



40

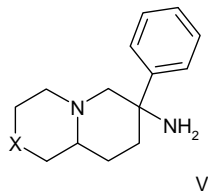
en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina para la obtención de un compuesto de la fórmula



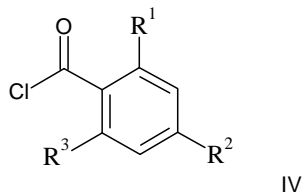
en donde, los sustituyentes, son tal y como éstos se han definido en la reivindicación 1, ó bien

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

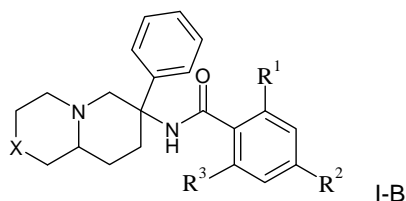


con un compuesto de la fórmula



10

en presencia de una base, como la N-etildiisopropilamina, para la obtención de un compuesto de la fórmula



15

en donde, los sustituyentes, son tal y como éstos se han definido en la reivindicación 1.

11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, cuando éste se fabrica según un procedimiento de la reivindicación 10.

20

12.- Un compuesto de la fórmula I-A ó I-B, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

13.- Un compuesto de la fórmula I-A ó I-B, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento o la profilaxis de las psicosis, el dolor, la disfunción en la memoria y el aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de la demencia o la enfermedad de Alzheimer.

25

14.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador o soporte terapéuticamente inerte.

30

15.- El uso de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de las psicosis, el dolor, la disfunción en la memoria y el aprendizaje, el déficit de atención, la esquizofrenia, los trastornos de la demencia o la enfermedad de Alzheimer.

35