



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 415**

51 Int. Cl.:

C07D 409/06 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)	C07C 311/08 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)	A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04701628 .2**

86 Fecha de presentación : **13.01.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1590346**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2005**

54 Título: **Derivados de 4-{3'-(sulfonilamino)fenil}-1'-(ciclometil)piperidin-4-iliden]metil}benzamida como ligandos de receptores de opioides para el tratamiento de dolor, ansiedad y trastorno gastrointestinal funcional.**

30 Prioridad: **16.01.2003 SE 0300104**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Brown, William;**
Griffin, Andrew y
Walpole, Christopher

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 4-{3'-(sulfonilamino)fenil}-1'-(ciclometil)piperidin-4-iliden]metil}benzamida como ligandos de receptores de opioides para el tratamiento de dolor, ansiedad y trastorno gastrointestinal funcional.

Campo de la invención

La presente invención se dirige a nuevos compuestos, a procedimiento para su preparación, a sus usos y a composiciones farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos. Los nuevos compuestos son útiles en terapia, y en particular para el tratamiento de dolor, ansiedad y trastornos gastrointestinales funcionales.

Antecedentes de la invención

Se ha identificado al receptor por tener un papel en muchas funciones corporales tales como los sistemas circulatorio y del dolor. Los ligandos para el receptor δ pueden encontrar por consiguiente uso potencial como analgésicos, y/o como agentes antihipertensivos. Los ligandos para el receptor δ también han demostrado que poseen actividades inmunomoduladoras.

La identificación de al menos tres poblaciones diferentes de receptores de opioides (μ , δ , y κ) está actualmente bien establecida, y los tres se aprecian claramente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico de muchas especies, incluyendo el hombre. Se ha observado analgesia en diversos modelos de animales cuando se ha activado uno o más de estos receptores.

Con pocas excepciones, los ligandos δ selectivos de opioides disponibles actualmente son de naturaleza peptídica y resultan inadecuados para administración por vías sistémicas. Un ejemplo de un agonista δ no peptídico es SNC80 (Bilsky E.J. *et al.*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), p. 359-366 (1995)).

Muchos compuestos agonistas de δ , que se han identificado en la técnica anterior, tienen muchas desventajas por cuanto sufren de una mala farmacocinética, y no son analgésicos cuando se administran mediante vías sistémicas. También, se ha documentado que muchos de estos compuestos agonistas de δ muestran efectos convulsivos significativos cuando se administran sistémicamente.

La patente U.S. n° 6.187.792, de Delorme *et al.*, describe algunos agonistas de δ .

Sin embargo, aún existe la necesidad de agonistas de δ mejorados.

Descripción de la invención

Excepto que se especifique de otro modo en esta memoria descriptiva, la nomenclatura usada en esta memoria descriptiva sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora como referencia aquí por sus nombres de las estructuras químicas ejemplares y por las reglas a la hora de nombrar las estructuras químicas. Opcionalmente, el nombre de un compuesto se puede generar usando un programa de nomenclatura química: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/Septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

El término " C_{m-n} " o "grupo C_{m-n} ", usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m hasta n átomos de carbono.

El término "hidrocarbonado", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno, hasta 14 átomos de carbono.

La expresión "radical hidrocarbonado" o "hidrocarbilo", usada sola o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de la eliminación de uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término "alquilo", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada, que comprenden 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Excepto que se especifique de otro modo, "alquilo" incluye en general tanto alquilo saturado como alquilo insaturado.

El término "alquileno", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes de cadena lineal o ramificada, que comprenden 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono, que sirven para enlazar juntas dos estructuras.

El término "alquenilo", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término "alquinilo", usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

ES 2 274 415 T3

El término “cicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, que comprende al menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que comprende al menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquinilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene un anillo, y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que comprende alrededor de 7 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “arilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados, que tienen carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprenden 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término “arileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados, que tienen carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados), y que comprenden 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, que sirve para enlazar juntas dos estructuras.

El término “heterociclo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O y S, como parte de la estructura del anillo, e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos de carbono en el anillo o anillos. El heterociclo puede ser saturado o insaturado, conteniendo uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no condensados. Los anillos condensados generalmente se refiere a al menos dos anillos que comparten entre ellos dos átomos. El heterociclo puede tener carácter aromático, o puede no tener carácter aromático.

El término “heteroalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como resultado de la sustitución de uno o más átomos de carbono de un alquilo por uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término “heteroaromático”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene un anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O y S, como parte de la estructura anular, e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos de carbono en el anillo o anillos, en el que la estructura o molécula que contiene un anillo tiene un carácter aromático (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

La expresión “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico”, “heterocíclico” o “heterociclo”, usada sola o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo eliminando del mismo uno o más hidrógenos.

El término “heterociclilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo eliminando del mismo un hidrógeno.

El término “heterociclileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo eliminando del mismo dos hidrógenos, que sirve para enlazar juntas dos estructuras.

El término “heteroarilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático.

El término “heterocicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

El término “heteroarileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término “heterocicloalquileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

La expresión “de seis miembros”, usada como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos anulares.

La expresión “de cinco miembros”, usada como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos anulares.

Un heteroarilo anular de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos anulares, en los que 1, 2 ó 3 átomos anulares se seleccionan independientemente de N, O y S.

ES 2 274 415 T3

Los heteroarilos anulares de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

- 5 Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos anulares, en el que 1, 2 ó 3 átomos anulares se seleccionan independientemente de N, O y S.

Los heteroarilos anulares de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

- 10 El término “sustituido”, usado como prefijo, se refiere a una estructura, molécula o grupo, en los que uno o más hidrógenos se sustituyen por uno o más grupos hidrocarbonados de C_{1-12} , o por uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Los grupos químicos ejemplares, que contienen uno o más heteroátomos, incluyen heterociclilo, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$,
15 $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, oxo($=O$), imino($=NR$), tio($=S$), y oximino($=N-OR$), en los que cada “R” es un hidrocarbilo de C_{1-12} . Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en los que los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden sustituir cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenílico.

- 20 El término “sustituido”, usado como sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido de uno o más nombres de grupos químicos, se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es el resultado de sustituir uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo por el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un “fenilo sustituido con nitro” se refiere a nitrofenilo.

- 25 La expresión “opcionalmente sustituido” se refiere tanto a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos como a aquellos que no están sustituidos.

- Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano,
30 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina, homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

- 35 Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

- 40 Adicionalmente, heterociclo engloba heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiino, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

- Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en los que la condensación anular entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos, y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos con puentes incluyen quinuclidina, diazabiciclo
50 [2.2.1]heptano y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano.

- Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,
55 piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y hexametilenoóxido.

- Además, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

- Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclilos policíclicos (incluyendo tanto los aromáticos como los no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fe-

ES 2 274 415 T3

nantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en los que la condensación anular entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos, y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo [2.2.1]heptilo, y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término “alcoxi”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarbonado. Los alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término “amina” o “amino”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -NRR', en la que R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o de un radical hidrocarbonado.

“Acilo”, usado solo, como un sufijo o prefijo, significa -C(=O)-R, en el que R es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Los grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamóilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

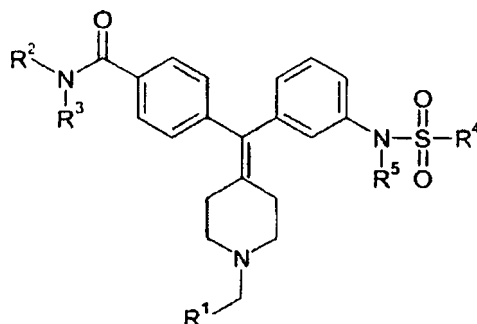
“Halogenado”, usado como prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo se sustituyen por uno o más halógenos.

“RT” o “rt” significa temperatura ambiente.

Un primer grupo anular que está “condensado” con un segundo grupo anular significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten al menos entre ellos dos átomos.

“Enlace”, “enlazado”, o “enlazante”, excepto que se especifique de otro modo, significa enlazado o unido covalentemente.

Se proporciona aquí un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros del mismo, enantiómeros del mismo, o mezclas del mismo:



I

en la que

R¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₆, en los que dichos arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, un hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en los que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, un hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Una realización de los compuestos de la invención puede ser aquellos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo; y N-óxido de piridilo; en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo;

R², R³, y R⁴ son, independientemente, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ halogenado;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en los que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo.

Otra realización de los compuestos de la invención puede ser aquellos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo; y tiazolilo; en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo; R², R³, y R⁴ son, independientemente, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ halogenado; y R⁵ es hidrógeno.

Una realización adicional de los compuestos de la invención puede ser aquellos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, y tiazolilo;

R² y R³ son etilo;

R⁴ es alquilo C₁₋₃; y

R⁵ es hidrógeno.

Se entenderá que, cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, o se pueden aislar como, formar enantiómeros o diastereómeros, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de los mismos posibles, de un compuesto de Fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos más adelante.

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Fórmula I. Se entenderá adicionalmente que la presente invención engloba tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas. Se entenderá adicionalmente que la presente invención engloba todas las citadas formas solvatadas de los compuestos de la fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también se encuentran las sales de los compuestos de la fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina, con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible obtener una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o de metal alcalino-térreo (tal como calcio) correspondiente, tratando un compuesto de la presente invención, que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo (tal como el etóxido o el metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina), en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de fórmula I anterior se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, particularmente una sal de adición de ácidos, tal como hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Los nuevos compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de diversos estados de dolor, tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor provocado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no se debe interpretar como exhaustiva.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis, para injertos de piel, transplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades de colágeno, diversas alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivíricos.

Los compuestos de la invención son útiles en estados mórbidos en los que está presente o implicada la degeneración o disfunción de los receptores opioides. Esto puede implicar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los

compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de formación de imágenes tales como tomografía de emisión positrónica (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés, tales como trastornos por estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo; incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos trastornos gastrointestinales, por ejemplo estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales tales como el Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, ataque fulminante, cardioprotección después de un infarto miocárdico, lesión de la médula espinal y adicción a las drogas, incluyendo el tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo la hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado monitorizado de la anestesia. A menudo se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un equilibrio de efectos necesarios para mantener el estado anestésico (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Dentro de esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos según la fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones expuestas anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las afecciones anteriormente descritas, mediante el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior, a un paciente que necesite de tal tratamiento.

De este modo, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” también incluye “profilaxis”, excepto que existan indicaciones específicas de lo contrario. El término “terapéutico” y “terapéuticamente” se debe de interpretar en consecuencia. El término “terapia” dentro del contexto de la presente invención, engloba además la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para mitigar un estado mórbido preexistente, una patología aguda o crónica o una patología recurrente. Esta definición también engloba terapias profilácticas para la prevención de patologías recurrentes, y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversos estados de dolor, incluyendo, pero sin limitarse a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor debido a cáncer, y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier vía, incluyendo la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la vía de administración puede ser la oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente tomados en cuenta por los médicos cuando determinan el régimen individual y el nivel de dosis más apropiados para cada paciente particular.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos y líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el compuesto finamente dividido de la invención, o con el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla, en proporciones adecuadas, con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones para supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa allí, por ejemplo, por agitación. Posteriormente, la mezcla homogénea fundida se vacía en moldes de un tamaño conveniente, y se deja enfriar y solidificar.

Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con un material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está de este modo en asociación con el mismo. De forma similar, se incluyen obleas.

Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólida, adecuadas para la administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las disoluciones estériles de agua o de agua/propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en disolución en polietilenglicol acuoso.

Las disoluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua, y añadiendo colorantes adecuados, agentes aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden obtener dispersando el componente activo finamente dividido en agua, junto con un material viscoso, tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos por la técnica de formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% p, del compuesto de la invención, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención se puede determinar, mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretar dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando o que se previene, mediante la persona experta en la técnica.

Dentro del alcance de la invención se encuentra el uso de cualquier compuesto de fórmula I, como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de dolor.

Se proporciona adicionalmente el uso de cualquier compuesto según la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de espalda, dolor debido a cáncer, y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un paciente que sufre cualquiera de los estados explicados anteriormente, con lo que se administra una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I anterior a un paciente que necesite de tal terapia.

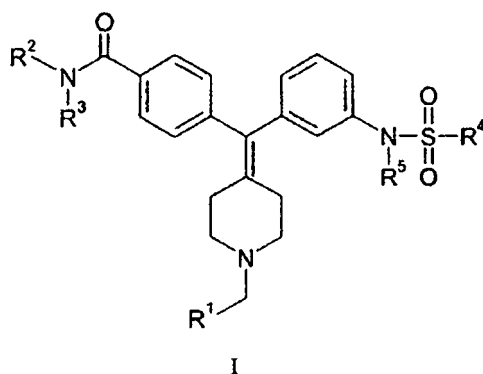
Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para terapia, más particularmente para la terapia de dolor.

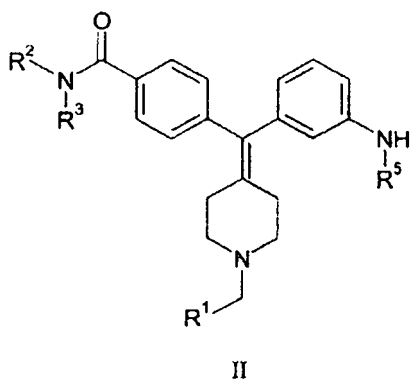
Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en cualquiera de los estados mencionados anteriormente.

También se proporciona aquí un método para preparar un compuesto de fórmula I.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:



hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con $X-S(=O)_2-R^4$ o $R^4S(=O)_2-O-S(=O)_2R^4$.



en la que

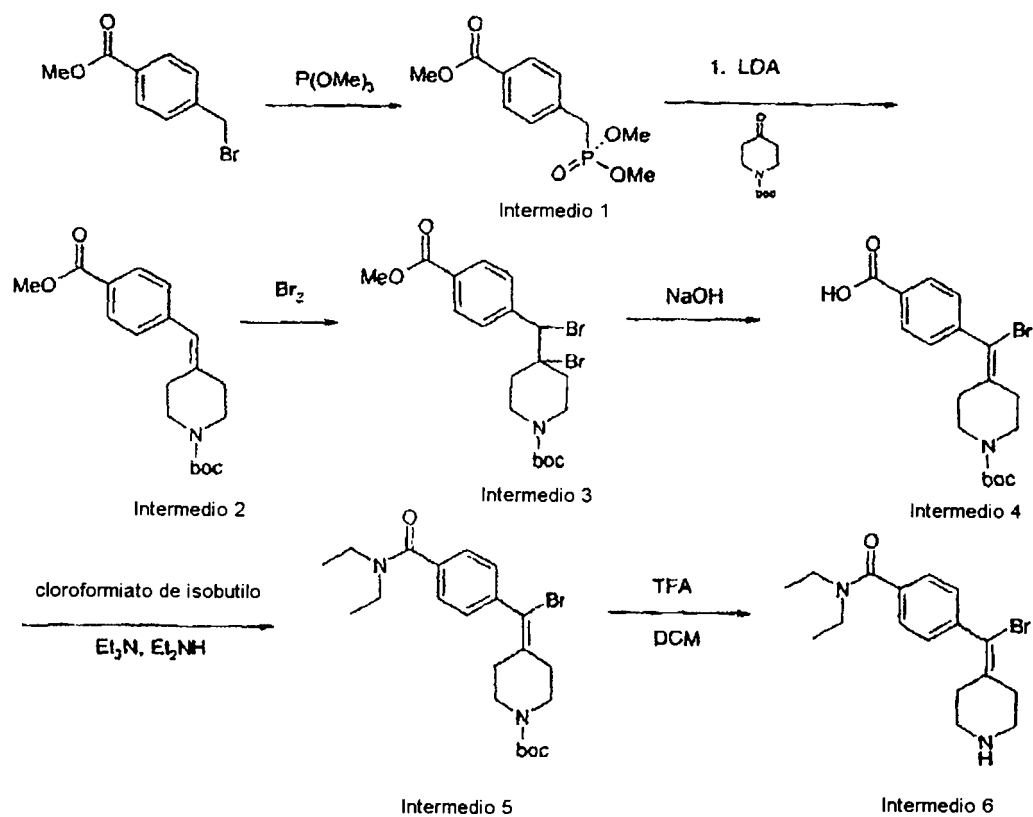
X se selecciona de Cl, Br y I;

R^1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} , en los que dichos arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

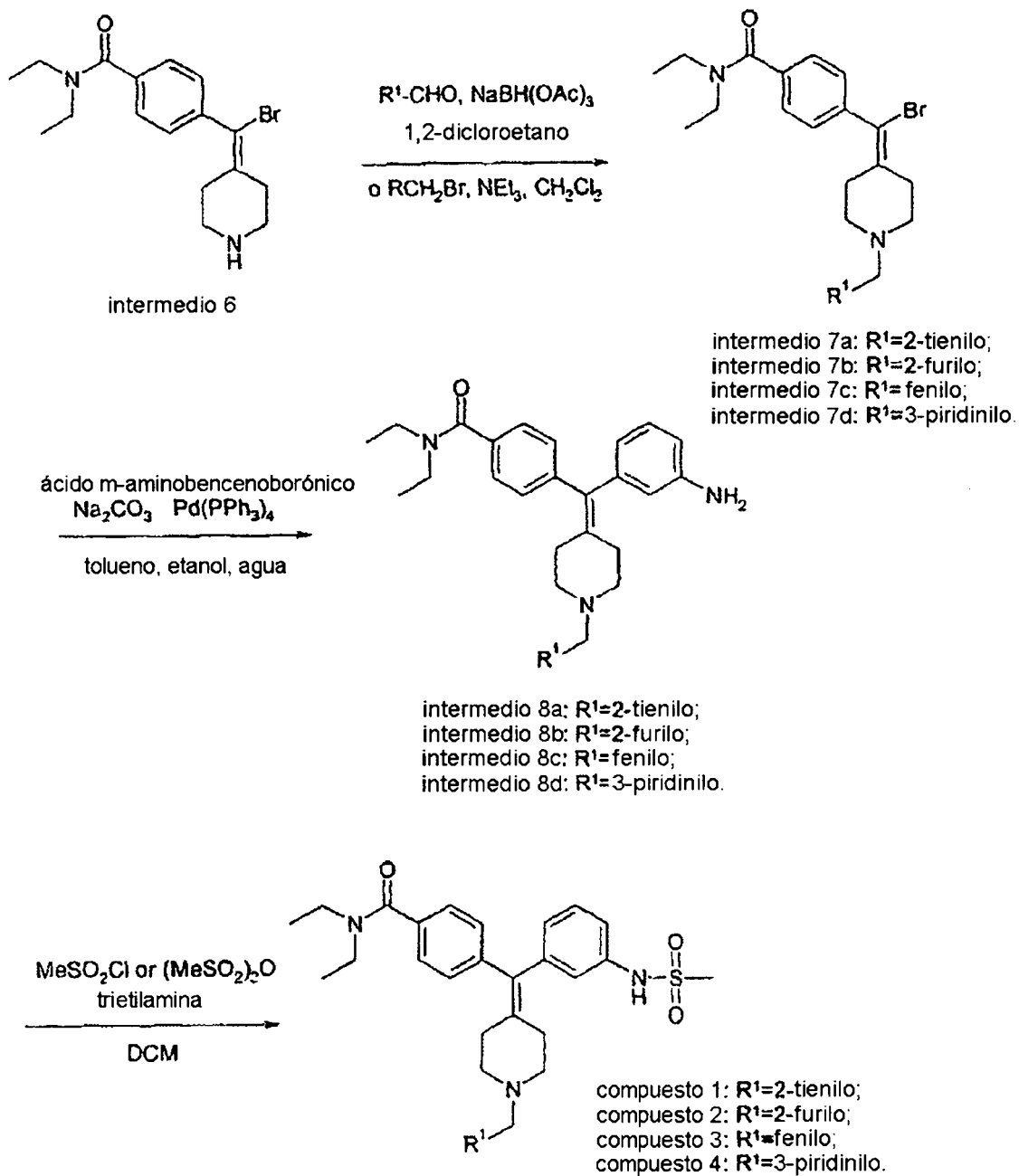
R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} , en los que dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Particularmente, los compuestos de la presente invención y los intermedios usados para la preparación de los mismos se pueden preparar según las rutas sintéticas como se ejemplifican en los Esquemas 1, 2 y 3.

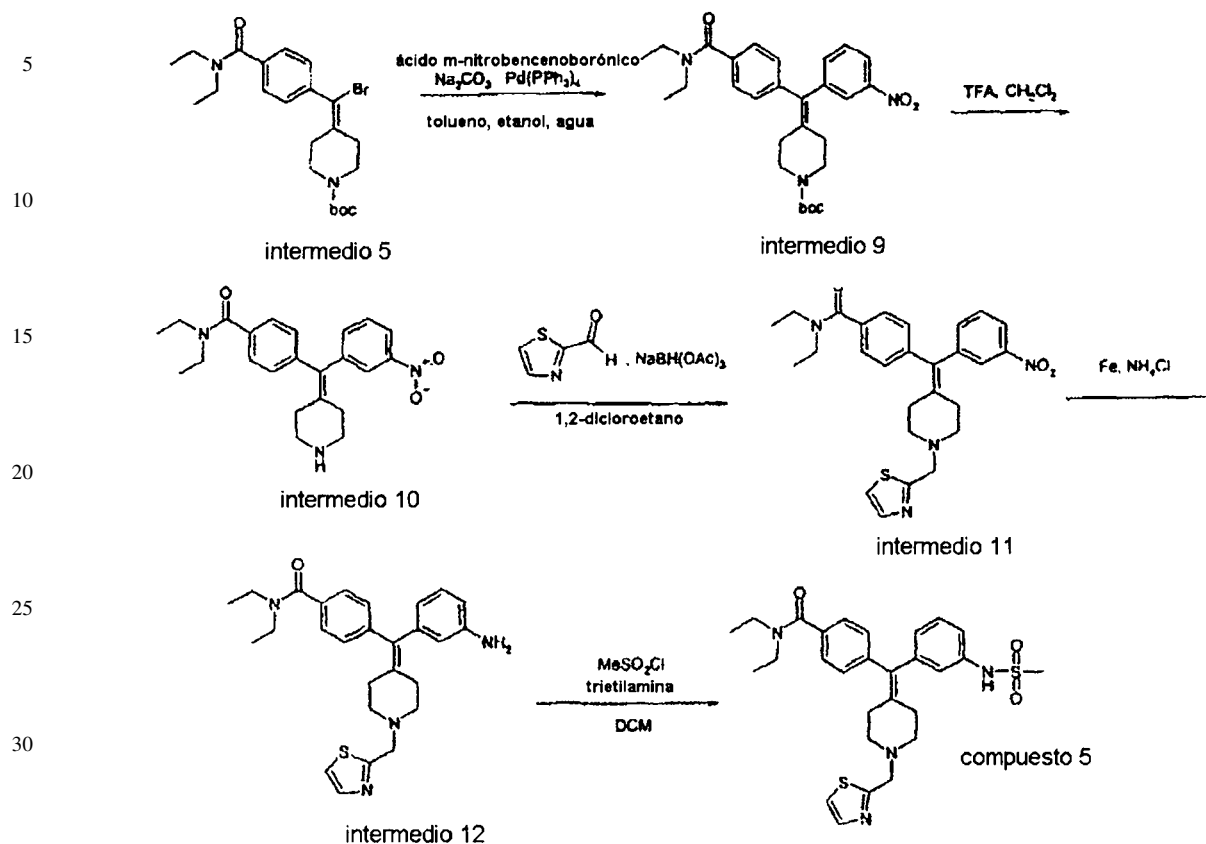
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Evaluación biológica

Se encuentra que los compuestos de la invención son activos con relación a los receptores de δ en un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano. Particularmente, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos eficaces del receptor de δ . Los ensayos *in vitro*, más abajo, demuestran estas actividades sorprendentes, especialmente con relación a la potencia y eficacia de los agonistas, según se demuestra en el ensayo funcional de cerebro de rata y/o en el ensayo funcional del receptor de δ humano (bajo). Esta característica puede estar relacionada con la actividad *in vivo*, y puede que no esté correlacionada linealmente con la afinidad de unión. En estos ensayos *in vitro*, se evalúa un compuesto para determinar su actividad con relación a los receptores δ , y se obtiene una IC_{50} para determinar la actividad selectiva para un compuesto particular con respecto a los receptores de δ . En el actual contexto, IC_{50} se refiere generalmente a la concentración del compuesto a la que se ha observado un desplazamiento del 50% del ligando del receptor de δ radioactivo estándar.

En un ensayo similar, también se midieron las actividades del compuesto con relación a los receptores κ y μ .

Modelo *in vitro*

Cultivo de células

Las células 2935 humanas, que expresan receptores μ , δ y κ humanos clonados y resistencia a neomicina, se hicieron crecer en suspensión a 37°C y 5% de CO_2 , en matraces de agitador que contienen DMEM libre de calcio, 10% de FBS, 5% de BCS, 0,1% de Pluronic F-68, y 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de geneticina.

Se pesaron cerebros de ratón, y se enjuagaron en PBS (que contiene 2,5 mM de EDTA, pH 7,4) enfriada en hielo. Los cerebros se homogeneizaron con un Polytron durante 30 segundos (rata), en tampón de lisis (50 mM de Tris, pH 7,0, 2,5 mM de EDTA, añadiéndose fluoruro de fenilmetilsulfonilo justo antes del uso, hasta 0,5 mM, a partir de una disolución madre 0,5M en DMSO:etanol) enfriado con hielo.

Preparación de membrana

Las células se peletizaron y se resuspendieron en tampón de lisis (50 mM de Tris, pH 7,0, 2,5 mM de EDTA, con PMSF añadido justo antes del uso, hasta 0,1 mM, a partir de una disolución madre 0,1 M en etanol), se incubaron en

hielo durante 15 minutos, y después se homogeneizaron con un Politron durante 30 segundos. La suspensión se hizo girar a 1000 g (máx.) durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se conservó en hielo, y los peletes se resuspendieron y se hicieron girar como antes. Los sobrenadantes procedentes de ambos giros se combinaron y se hicieron girar a 46.000 g (máx.) durante 30 minutos. Los peletes se resuspendieron en tampón de Tris (50 mM de Tris/Cl, pH 7,0) 5 frío, y se hicieron girar nuevamente. Los peletes finales se resuspendieron en tampón membránico (50 mM de Tris, 0,32 M de sacarosa, pH 7,0). Se congelaron partes alícuotas (1 ml), en hielo seco/etanol, en tubos de polipropileno, y se almacenaron a -70°C hasta el uso. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante un ensayo de Lowry modificado, con dodecilsulfato de sodio.

10 *Ensayos de unión*

Las membranas se descongelaron a 37°C, se enfriaron en hielo (o se mantuvieron en hielo si no se usaron inmediatamente), se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y se diluyeron en tampón de unión (50 mM de Tris, 3 mM de MgCl₂, 1 mg/ml de BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, que se almacenó a 4°C después de la filtración 15 a través de un filtro de 0,22 µm, y al que se añadió recientemente 5 µg/ml de aprotinina, 10 µM de bestatina, 10 µM de diprotina A, si las membranas derivan de tejido (rata, ratón, mono, nada de DTT). Se añadieron alícuotas de 100 µl a tubos de polipropileno de 12 x 75 mm, enfriados con hielo, que contienen 100 µl del radioligando apropiado y 100 µl de péptidos de compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Se determinó la unión total (TB) y la unión no específica (NS), en ausencia y en presencia de 10 µM de naloxona, respectivamente. Los tubos se hicieron girar 20 en espiral y se incubaron a 25°C durante 60-75 minutos, después de lo cual los contenidos se filtraron rápidamente a vacío y se lavaron con alrededor de 12 ml/tubo de tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM de Tris, pH 7,0, 3 mM de MgCl₂) a través de filtros GF/B (Whatman) previamente empapados durante al menos 2 h en 0,1% de polietilenoimina. La radioactividad (dpm) retenida en los filtros se midió con un contador beta tras empapar los filtros durante al menos 12 h en miniviales que contienen 6-7 ml de fluido para contador de centelleo. Si el ensayo se realiza en placas 25 de pocillos profundos de 96 pocillos, la filtración se hace sobre unifiltros empapados con PEI de 96 pocillos, que se lavaron con 3 x 1 ml de tampón de lavado, y se secaron en un horno a 55°C durante 2 h. Las placas de filtro se contaron en un TopCount (Packard) después de añadir 50 µl de fluido MS-20 para recuento por centelleo/pocillo. En el caso de ensayos realizados en placas de 96 pocillos profundos, la IC₅₀ de los compuestos se evaluó a partir de las curvas de desplazamiento de 10 puntos, en el caso de Delta, y de las curvas de desplazamiento de 5 puntos, en el caso de Mu y 30 Kappa. El ensayo se realiza en 300 µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana (2 µg, 35 µg y 1 µg, en el caso de Delta, Mu y Kappa, respectivamente) y 50000-80000 dpm/pocillo del trazador apropiado (125I-Deltorphan II, 125I-FK33824, y 125I-DPDYN para Delta, Mu y Kappa, respectivamente). La unión total y la unión no específica se determinan en ausencia y en presencia de 10 µM de naloxona.

35 *Ensayos funcionales*

La actividad agonista de los compuestos se midió determinando el grado en el que el complejo de los compuestos con el receptor activa la unión de GTP a proteínas G, a las que se acoplan los receptores. En el ensayo de unión a GTP, se combina GTP[γ]³⁵S con los compuestos de ensayo y membranas procedentes de células HEK-293S, que expresan 40 los receptores opioides clonados humanos, o procedentes de cerebro homogeneizado de rata o de ratón. Los agonistas estimulan la unión de GTP[γ]³⁵S en estas membranas. Los valores de EC₅₀ y E_{máx} de los compuestos se determinan a partir de las curvas de dosis y respuesta. Se realizan desplazamientos a la derecha de la curva de dosis y respuesta, mediante el antagonista delta naltrindol, para verificar que la actividad agonista está mediada por receptores delta. Para ensayos funcionales del receptor δ humano, se midió EC₅₀ (baja) cuando los receptores δ humanos usados en el 45 ensayo se expresaron a niveles más bajos, en comparación con los usados para determinar EC₅₀ (alta). Los valores de E_{máx} se determinaron con relación al agonista estándar de δ SNC80, es decir, mayor que 100% es un compuesto que tiene una eficacia mejor que SNC80.

Procedimiento para GTP en cerebro de rata

Se descongelaron membranas de cerebro de rata a 37°C, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de punta roma de calibre 25, y se diluyeron en disolución de unión GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,4, agregar fresco: DTT 1 mM, BSA al 0,1%). Se agregó GDP 120 µM final a las 50 membranas diluidas. La EC₅₀ y la E_{máx} de los compuestos se evaluaron en 10 puntos las curvas de dosis y respuesta, realizadas en 300 µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana (20 µg/ pocillo) y 100.000-130.000 dpm 55 de GTPγ³⁵S por pocillo (0,11-0,14 nM). La unión basal y la estimulada máxima se determinaron en ausencia y en presencia de 3 µM de SNC-80. El ensayo, realizado sobre células HEK 293s que expresan establemente receptores Delta clonados, se realiza en un tampón ligeramente diferente (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 200 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,4, agregar fresco: BSA al 0,5%, nada de DTT), y con una concentración final de GDP de 60 3 µM.

Análisis de los datos

La unión específica (SB) se calculó como TB-NS, y la SB, en presencia de diversos compuestos de ensayo, se 65 expresó como porcentaje de SB de control. Los valores de IC₅₀ y del coeficiente de Hill (n_H) para ligandos que desplazan un radioligando específicamente unido se calcularon a partir de gráficas logit o programas de ajuste de curvas, tales como Ligand, GraphPad Prism, Sigma-Plot, o ReceptorFit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Los valores de la media ± S.E.M. de IC₅₀, K_i y n_H se dieron para ligandos ensayados en

ES 2 274 415 T3

al menos tres curvas de desplazamiento. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se indica en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Comp. n°	δ humano (nM)			κ hu- mano (nM)	μ hu- mano (nM)	CEREBRO DE RATA (nM)	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (alto)	%EMáx (alto)	IC ₅₀	IC ₅₀	EC ₅₀	%EMáx
3	0,56	0,53	99	1046	35	1,32	145

TABLA 2

Comp. n°	δ humano (nM)			κ humano (nM)	μ humano (nM)
	IC ₅₀	EC ₅₀ (bajo)	%EMáx (bajo)	IC ₅₀	IC ₅₀
1, 2, 4, 5	0,18- 0,35	5,25- 19,33	106,5- 126,4	700,1- 3891,1	77,9- 300,5

Experimentos de saturación de receptores

Los valores K_δ del radioligando se determinaron llevando a cabo los ensayos de unión sobre membranas celulares con los radioligandos apropiados, a concentraciones que oscilan de 0,2 a 5 veces la K_δ estimada (hasta 10 veces si son factibles cantidades de radioligando requerido). La unión específica de radioligando se expresó como pmoles/mg de proteína membránica. Los valores de K_δ y $B_{\text{máx}}$ a partir de experimentos individuales se obtuvieron de ajustes no lineales de radioligando específicamente unido (B) frente a nM de radioligando libre (F) de individuos, según un modelo de un sitio.

Determinación de mecanoalodinia usando el ensayo de von Frey

El ensayo se realizó entre 08:00 y 16:00 h usando el método descrito por Chaplan *et al.* (1994). Las ratas se colocaron en jaulas de Plexiglas encima de un fondo de malla de alambre que dejó el acceso a la pata, y se dejó que las ratas se habituaran durante 10-15 minutos. El área analizada fue la pata trasera izquierda en su parte central de la planta, evitando las almohadillas de la pata menos sensibles. La pata se tocó con una serie de 8 cerdas de Von Frey con rigidez logarítmicamente creciente (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 y 15,14 gramos; Stoelting, III, USA). La cerda de Von Frey se aplicó por debajo del suelo de malla, perpendicular a la superficie de la planta, con suficiente fuerza para provocar un ligero pandeo contra la pata, y se mantuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se anotó una respuesta positiva si la pata se retiraba de forma brusca. La retracción inmediatamente después de la retirada de la cerda también se consideró como una respuesta positiva. El paseo se consideró una respuesta ambigua, y en tales casos se repitió el estímulo.

Protocolo de ensayo

Los animales se analizaron en el día 1 tras la operación para el grupo tratado con FCA. Se determinó el umbral de retirada del 50% usando el método arriba-abajo de Dixon (1980). El ensayo se comenzó con la cerda de 2,04 g, en el centro de la serie. Los estímulos siempre se presentaron de forma consecutiva, tanto ascendente como descendente. En ausencia de respuesta de retirada de la pata a la cerda inicialmente seleccionada, se presentó un estímulo más fuerte; en el caso de la retirada de la pata, se escogió el estímulo siguiente más débil. El cálculo óptimo del umbral mediante este método requiere 6 respuestas en la vecindad inmediata del umbral del 50%, y el recuento de estas 6 respuestas comenzó cuando ocurrió el primer cambio en la respuesta, por ejemplo se traspasó por primera vez el umbral. En los

ES 2 274 415 T3

casos en los que los umbrales cayeron fuera del intervalo de los estímulos, se asignaron respectivamente los valores de 15,14 (sensibilidad normal) o 0,41 (máximamente alodínico). El patrón resultante de respuestas positivas y negativas se tabuló usando la convención: X = sin retirada; O = retirada, y el umbral de retirada del 50% se interpoló usando la fórmula:

$$\text{umbral g del 50\%} = 10^{(X_f + k\delta)} / 10.000$$

en la que X_f = valor de la última cerda de Von Frey usada (unidades logarítmicas); k = valor tabular (de Chaplan *et al.* (1994)) para el patrón de respuestas positiva/negativa; y δ = diferencia media entre estímulos (unidades logarítmicas). Aquí $\delta = 0,224$.

Los umbrales de Von Frey se convirtieron en porcentajes de efecto máximo posible (% MPE), según Chaplan *et al.* 1994. Para calcular el % MPE, se usó la siguiente ecuación:

$$\%MPE = \frac{\text{Umbral tratado con fármaco (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

Administración de sustancia de ensayo

Las ratas se inyectaron (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente, u oralmente) con una sustancia de ensayo antes del ensayo de Von Frey, dependiendo el tiempo entre la administración del compuesto de ensayo y el ensayo de Von Frey de la naturaleza del compuesto de ensayo.

Ensayo de retorcimiento

El ácido acético provocará contracciones abdominales cuando se administra intraperitonealmente en ratones. Estos extenderán por tanto su cuerpo en un patrón típico. Cuando se administran fármacos analgésicos, este movimiento descrito se observa de forma menos frecuente, y el fármaco seleccionado es un buen candidato potencial.

Sólo se considera un reflejo de retorcimiento completo y típico cuando están presentes los siguientes elementos: el animal no está en movimiento; la espalda inferior está ligeramente hundida; el aspecto de la planta de *ambas* patas es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demuestran una inhibición significativa de las respuestas de retorcimiento tras la dosificación oral de 1-100 μ moles/kg.

(i) Preparación de las disoluciones

Ácido acético (AcOH): Se añadieron 120 μ l de ácido acético a 19,88 ml de agua destilada, a fin de obtener un volumen final de 20 ml con una concentración de AcOH al 0,6%. La disolución se mezcló entonces (remolino), y estaba lista para su inyección.

Compuesto (fármaco): Cada compuesto se preparó y se disolvió en el vehículo más adecuado, según procedimientos estándares.

(ii) Administración de las disoluciones

El compuesto (fármaco) se administró oralmente, intraperitonealmente (i.p.), subcutáneamente (s.c.) o intravenosamente (i.v.) a 10 ml/kg (considerando el peso corporal medio de los ratones), 20, 30 ó 40 minutos (según la clase de compuesto y sus características) antes del ensayo. Cuando el compuesto se suministra centralmente: intraventricularmente (i.c.v.) o intratecalmente (i.t.), se administra un volumen de 5 μ l.

El AcOH se administra intraperitonealmente (i.p.) en dos sitios, a 10 ml/kg (considerando el peso corporal medio de los ratones) inmediatamente antes del ensayo.

(iii) Ensayo

Se observó al animal (ratón) durante un período de 20 minutos, y se anotó y se compiló el número de ocasiones (reflejo de retorcimiento), al final del experimento. Los ratones se mantuvieron en jaulas individuales de “caja de zapatos”, con contacto para dormir. Se observó habitualmente a un total de 4 ratones al mismo tiempo: un control y tres dosis de fármaco.

Para signos de ansiedad y similares a la ansiedad, la eficacia se estableció con la prueba de conflicto de geller-seifter, en ratas.

Para el signo de trastornos gastrointestinales funcionales, la eficacia se puede establecer mediante el ensayo descrito por Coutinho SV *et al.*, en American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, febrero del 2002, en ratas.

ES 2 274 415 T3

Protocolos de ensayo in vivo adicionales

Sujetos y enjaulado

- 5 Se enjaularon ratas Sprague Dawley macho (175-200 g), no sometidas a experimentación previa, en grupos de 5, en una habitación de temperatura controlada (22°C, 40-70% de humedad, 12 h de luz/oscuridad). Los experimentos se realizan durante la fase de luz del ciclo. Los animales tuvieron acceso a comida y a agua a voluntad, y se sacrificaron inmediatamente después de la adquisición de los datos.

10 *Muestra*

- El ensayo del compuesto (fármaco) incluye grupos de ratas que no reciben ningún tratamiento, y otras que se tratan con lipolisacárido (LPS) de *E. coli*. Para el experimento tratado con LPS, se inyectó a cuatro grupos con LPS, uno de los cuatro grupos se trató entonces con vehículo, mientras que los otros tres grupos se inyectaron con el fármaco y su vehículo. Se realizó un segundo conjunto de experimentos que implican cinco grupos de ratas; todas las cuales no recibieron tratamiento con LPS. El grupo no sometido a experimentación previa no recibe compuesto (fármaco) ni vehículo; los otros cuatro grupos se trataron con vehículo con o sin fármaco. Estos experimentos se realizaron para determinar los efectos ansiolíticos o sedativos de fármacos que pueden contribuir a una reducción de USV.

20 *Administración de LPS*

- Se dejó que las ratas se habituasen al laboratorio experimental durante 15-20 minutos antes del tratamiento. La inflamación es inducida mediante la administración de LPS (endotoxina de serotipo 0111:B4 de bacteria de *E. coli* gram-negativa, Sigma). Se inyectó LPS (2,4 µg) intracerebroventricularmente (i.c.v.), en un volumen de 10 µl, usando técnicas quirúrgicas estereotáxicas estándares, bajo anestesia con isoflurano. La piel entre las orejas se empujó hacia el rostro, y se realizó una incisión longitudinal de alrededor de 1 cm para exponer la superficie del cráneo. El sitio de punción se determina mediante las coordenadas: 0,8 mm posterior al bregma, 1,5 mm lateral (izquierda) al lambda (sutura longitudinal), y 5 mm por debajo de la superficie del cráneo (vertical) en el ventrículo lateral. Se inyecta LPS vía una aguja estéril de acero inoxidable (26-G 3/8), de 5 mm de longitud, unida a una jeringuilla Hamilton de 100 µl, mediante un tubo de polietileno (PE20; 10-15 cm). Se coloca encima un tapón de 4 mm, hecho a partir de una aguja de corte (20-G), y se asegura a la aguja de 26-G mediante pegamento de silicona, para crear la profundidad deseada de 5 mm.

- 35 Tras la inyección de LPS, la aguja permanece en el sitio durante 10 segundos adicionales, para permitir la difusión del compuesto, y después se retira. La incisión se cierra, y la rata se devuelve a su jaula original, y se deja que descansa durante un mínimo de 3,5 horas antes del ensayo.

40 *Montaje experimental para la estimulación con soplo de aire*

- Las ratas permanecieron en el laboratorio experimental tras la inyección de LPS y la administración del compuesto (fármaco). En el momento del ensayo, todas las ratas se retiraron y se colocaron fuera del laboratorio. Se llevó una rata, una cada vez, dentro del laboratorio de ensayo, y se colocó en una caja transparente (9 x 9 x 18 cm) que entonces se situó en un cubículo ventilado con atenuación del sonido, que mide 62 (ancho) x 35 (profundo) x 46 (alto) cm (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc.). El suministro de soplos de aire, a través de una boquilla de salida de aire de 0,32 cm, se controla por un sistema (AirStim®, San Diego Instruments) capaz de suministrar soplos de aire de duración fija (0,2 s) e intensidad fija con una frecuencia de 1 soplo por 10 segundos. Se administró un máximo de 10 soplos, o hasta que comienza la vocalización, lo que se produzca primero. El primer soplo de aire marca el comienzo del registro.

50 *Montaje experimental para el registro de ultrasonidos*

- Las vocalizaciones se registraron durante 10 minutos usando micrófonos (G.R.A.S. sound and vibrations, Vedbaek, Dinamarca), colocados en el interior de cada cubículo, y controlados por un programa LMS® (LMS® CADA-X 3.5B, Data Acquisition Monitor, Troy, Michigan). Se registraron las frecuencias entre 0 y 32000 Hz, se guardaron y se analizaron mediante el mismo programa de ordenador (LMS® CADA-X 3.5B, Time Data Processing Monitor and UPA (User Programming and Analysis)).

Compuesto (fármacos)

- 60 Todos los compuestos (fármacos) se ajustaron a un pH entre 6,5 y 7,5, y se administraron a un volumen de 4 ml/kg. Después de la administración del compuesto (fármaco), los animales se devolvieron a sus jaulas originales hasta el momento del ensayo.

Análisis

- 65 Los registros se hacen pasar a través de una serie de análisis estadístico y de Fourier para filtrar (entre 20-24 kHz) y para calcular los parámetros de interés. Los datos se expresan como la media ± SEM. Se evalúa la significancia estadística usando la prueba de la T para la comparación entre las ratas sin tratamiento previo y aquellas tratadas con

ES 2 274 415 T3

LPS, y usando ANOVA de una vía, seguido del ensayo de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para determinar la eficacia del fármaco. Una diferencia entre grupos se considera significativa con un valor p mínimo de $\leq 0,05$. Los experimentos se repiten un mínimo de dos veces.

5 *Determinación de hiperalgesia térmica usando el ensayo plantar de Hargreaves*

Administración de FCA o carragenano

10 Aduvante Completo de Freund (FCA): SIGMA nº de cat. F 5881, *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra, ATCC 25177), 1 mg/ml, exterminado por calor, seco, 0,85 ml de parafina, 0,15 ml de monooleato de manida. O carragenano Lambda tipo IV(Cg): SIGMA nº de cat. C-3889, (gelatina, vegetal; Irish moss), (disolución al 1,0%) en NaCl.

15 Las inyecciones se realizaron con la jeringuilla de Hamilton, con un tamaño de aguja estéril 26G5/8". Las ratas se movieron y se colocaron en una cámara para anestesia con isoflurano. Cuando se alcanzó el efecto deseado, la rata se retiró y se colocó en posición de decúbito ventral (posición boca arriba). La pata trasera izquierda se sujetó agarrándola, y la aguja se introdujo subcutáneamente, en un aspecto ventral, entre la almohadilla de la pata del dedo 2 y 3, a fin de alcanzar el centro de la pata (área metatarsiana). Finalmente, se inyectó lentamente, en la pata, un volumen de 100 μ l de FCA o 100 μ l de disolución de carragenano, y se aplicó una pequeña presión durante 3-4 segundos después de retirar las agujas.

20 Si los animales se despiertan durante el procedimiento, entonces se devuelven a la cámara de inhalación hasta que se alcance el efecto deseado. Después de la inyección intraplantar, se dejó que los animales se despertasen en observación en sus jaulas.

25 Para el tratamiento con FCA, se dejó a las ratas 48 horas para el desarrollo del proceso inflamatorio. Para el tratamiento con carragenano, se dejó a las ratas 3 horas para el desarrollo del proceso de inflamatorio. En la mañana del ensayo, las ratas se colocaron en el laboratorio (en sus jaulas). Se dejó que se habituasen a la habitación durante al menos 30 minutos.

30 *Sitio de ensayo*

El estímulo térmico se aplicó al centro de la superficie plantar, entre las almohadillas. El sitio de ensayo debe de estar en contacto con el vidrio, sin orina ni heces entre ellos, a fin de mantener las propiedades correctas de transferencia térmica desde el vidrio hacia la piel.

35 El aparato plantar consiste en una caja con una tapa/plataforma de vidrio, la superficie de vidrio se mantiene a 30°C mediante un mecanismo de retroalimentación interna. Debajo de esta plataforma de vidrio existe un bulbo de luz, montado sobre un brazo móvil, se coloca un espejo debajo, para permitir que la luz se sitúe debajo de la pata de la rata. Cuando se activa la luz, brilla a través de una abertura de ~2 mm de diámetro. El experimentador activa la luz, y sensores automáticos apagan la luz cuando se retira la pata; un corte de 20,48 segundos asegura que no se producirá daño al tejido si la rata no retira su pata. El experimentador también puede apagar la luz en cualquier momento. Un cronómetro registrará la duración de tiempo que la luz está activada.

45 Medidor del flujo: mide el flujo/cm² cuando la luz está activada. Éste se debe de mantener a ~97-98; el flujo se puede modificar ajustando el dispositivo plantar, pero nunca se debe de cambiar a mitad del experimento.

Transcurso de tiempo

50 El experimento se puede realizar después de duraciones variables de tiempo, tras la inducción de inflamación. La hiperalgesia se mide a 48 h después de la inyección de FCA, o 3 h después de la inyección de carragenano.

Procedimiento de ensayo

55 *Ratas que no se han sometido a experimentación previa:* Para el procedimiento de establecer una curva de dosis y respuesta, se usó un grupo de 7 ratas como grupo de control; se anestesiaron con las 28 ratas que quedan, pero no se les dio ninguna inyección. El ensayo del grupo no sometido a experimentación previa se puede hacer antes del comienzo, o inmediatamente después del experimento, con el mínimo estrés posible, colocándose las ratas en cajas de Plexiglás individuales (14 x 21 x 9 cm) sobre la parte superior del dispositivo plantar; se dejó que se habituasen durante un período de 30 minutos. Cuando los animales estuvieron preparados para el ensayo, la luz se colocó directamente bajo el sitio de ensayo, y se activó, y se registró la latencia a la retirada. Después de un período de 5-8 minutos, para permitir que la temperatura de la piel vuelva a ser la normal, se toma una segunda lectura, y las ratas se retiran entonces y se vuelven a colocar en sus jaulas.

65 *Valores de referencia:* Las 28 ratas restantes (divididas en 4 grupos), que habían sido inyectadas con FCA (o carragenano), se colocan en cajas individuales en la máquina, y se deja que se habitúen durante 30 minutos. El experimentador debe de verificar el grado de inflamación de la pata, y comprobar la decoloración. El estímulo térmico se coloca debajo del sitio de ensayo, y se registra la latencia a la retirada; se toman dos lecturas, como antes. Es la

ES 2 274 415 T3

comparación de los valores de referencia con aquellos de los animales sin tratamiento previo lo que establece si existe hiperalgesia o no.

Ensayo después del fármaco: Una vez que se establece que existe hiperalgesia, se inyectó a las ratas con el compuesto de interés. Cada compuesto se preparó y se disolvió en el vehículo más adecuado, según procedimientos estándares. La vía de administración, las dosis, el volumen, y el tiempo del ensayo después de la inyección es específico para ese compuesto (o clase compuestos). Cuando se ensayan compuestos a 20-30 minutos después de la inyección, tal como para inyecciones i.v. o s.c., las ratas se colocaron y se dejó que se habituasen al aparato plantar, mientras que el fármaco produce su efecto. Cuando se ensayan compuestos a 60 minutos o más después de la inyección, las ratas se devolvieron en su jaula original, con sus compañeros de jaula. Las ratas siempre se colocan en sus jaulas originales, con sus compañeros de jaula originales, para minimizar el estrés de volver establecer una estructura social dentro de un grupo de ratas. Treinta minutos después, las ratas se colocaron sobre la máquina plantar, y se dejó que se habituasen durante 30 minutos a la máquina plantar. El ensayo se realizó como se describió anteriormente. Se toman dos lecturas.

Criterios para el ensayo

El animal debe de estar tranquilo y quieto, aunque alerta, y en la posición correcta, sin orina ni heces entre la piel de la pata y la superficie del vidrio de la máquina. Un animal no se debe de someter a ensayo si:

- el animal está en movimiento, incluyendo olisqueando y explorando;

- el animal está durmiendo,

- el animal muestra signos obvios de estrés (inmovilidad tónica, vocalizaciones, orejas agachadas), excepto que éstos sean el resultado posible de un efecto secundario del compuesto, y no se puedan evitar,

- el animal está situado de tal manera que la pata no está en contacto directo con el vidrio (la pata descansa sobre la parte superior de la cola),

- la pata del animal presenta una coloración azul como resultado de una mala inyección. En este caso, se reinyecta al animal a partir del experimento completamente (al comienzo).

Cuando están presentes heces u orina, el animal se retira, la superficie de vidrio se limpia frotándola, y después se vuelve a colocar al animal. Cuando el animal duerme o muestra inmovilidad tónica, el experimentador puede mover suavemente la caja, o puede mover su mano frente a la caja, para provocar un comportamiento de atención a corto plazo. La observación precisa del comportamiento del animal se debería de hacer durante todo el ensayo.

Repetición de los ensayos

En cualquier momento durante el experimento, si el experimentador no está seguro de que la respuesta de retirada de la pata no fue una respuesta al estímulo térmico, el animal se puede volver a someter al ensayo, después de 5-8 minutos. Esto puede ser debido a que el animal se mueva repentinamente, o que orine o defeque mientras se está aplicando el estímulo.

Respuestas aceptables

Cualquiera de las siguientes se consideran respuestas al estímulo térmico:

- movimiento de retirada de la pata, lejos del vidrio (a menudo seguido del lamido)

- el movimiento lateral del cuerpo (contralateral para la pata estimulada)

- los dedos se mueven lejos del vidrio

- el aspecto centroplanar (mitad de la pata) de la pata inflamada se retira del vidrio.

Análisis

Los datos se expresan como la media $\pm$ SEM. La significancia estadística se evalúa usando la prueba de la T para la comparación entre las ratas sin tratamiento previo y las ratas inflamadas, y ANOVA de una vía, seguido del ensayo de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para determinar la eficacia del fármaco. Una diferencia entre grupos se considera significativa con un valor p mínimo de $\leq 0,05$.

Ejemplos

La invención se describirá adicionalmente con más detalle mediante los siguientes Ejemplos, que describen métodos mediante los cuales se pueden preparar, purificar, analizar y ensayar biológicamente los compuestos de la presente invención, y que no se han de interpretar como limitantes de la invención.

ES 2 274 415 T3

Intermedio 1

Éster metílico del ácido 4-[(dimetoxifosfinil)metil]-benzoico

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(bromometil)benzoico (11,2 g, 49 mmoles) y fosfito de trimetilo (25 ml) se puso a reflujo en N₂ durante 5 h. El exceso de fosfito de trimetilo se eliminó mediante codestilación con tolueno, para dar el Intermedio 1 con un rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,20 (d, 2H, J=22 Hz, CH₂), 3,68 (d, 3H 10,8 Hz, OCH₃), 3,78 (d, 3H, 11,2 Hz, OCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 8,00 (d, 2H, J=8 Hz, Ar-H).

10 Intermedio 2

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxycarbonil-benciliden)-piperidin-1-carboxílico

- 15 A una disolución del Intermedio 1 en THF seco (200 ml) se añadió gota a gota diisopropilamiduro de litio (32,7 ml, 1,5 M en hexanos, 49 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar entonces hasta la temperatura ambiente antes de la adición de N-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (9,76 g, 49 mmoles en 100 ml THF seco). Después de 12 h, la mezcla de reacción se paralizó con agua (300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un producto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Intermedio 2 como un sólido blanco (5,64 g, 35%). IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 2,31 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,42 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,37 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,48 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 6,33 (s, 1H, CH), 7,20 (d J=6,7 Hz, 2H, Ar-H), 7,94 (d, J=6,7 Hz, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 28,3, 29,2, 36,19, 51,9, 123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1, 154,6, 166,8.

25 Intermedio 3

Éster terc-butílico del ácido 4-bromo-4-[bromo-(4-metoxycarbonil-fenil)-metil]-piperidin-1-carboxílico

- 30 A una mezcla del Intermedio 2 (5,2 g, 16 mmoles) y K₂CO₃ (1,0 g), en diclorometano seco (200 ml), se añadió una disolución de bromo (2,9 g, 18 mmoles) en 30 ml de CH₂Cl₂, a 0°C. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la disolución se condensó tras la filtración de K₂CO₃. El residuo se disolvió entonces en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (200 ml), con HCl 0,5 M (200 ml) y con salmuera (200 ml), y se secó sobre MgSO₄. La eliminación de los disolventes proporcionó un producto que se recristalizó en metanol para dar el Intermedio 3 como un sólido blanco (6,07 g, 78%). IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,28 (s, 9H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 3,08 (br, 2H), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (br, 3H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H, Ar-H) 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 28,3, 36,6, 38,3, 40,3, 52,1, 63,2, 72,9, 129,0, 130,3, 130,4, 141,9, 154,4, 166,3.

40 Intermedio 4

Éster terc-butílico del ácido 4-[bromo-(4-carboxi-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

- 45 Una disolución del Intermedio 3 (5,4 g 11 mmoles) en metanol (300 ml) y NaOH 2,0 M (100 ml) se calentó a 40°C durante 3 horas. El sólido se recogió mediante filtración, y se secó toda la noche a vacío. La sal seca se disolvió en 40% de acetonitrilo/agua, y se ajustó hasta pH 2 usando HCl concentrado. El Intermedio 4 (3,8 g, 87%) se aisló como un polvo blanco mediante filtración: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H, ¹Bu), 2,22 (dd, J=5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 2,64 (dd, J=5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,34 (dd, J=5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,54 (dd, J=5,5 Hz, 6,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J=6,7 Hz, 2H, Ar-H), 8,08 (d, J=6,7 Hz, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 28,3, 31,5, 34,2, 44,0, 115,3, 128,7, 129,4, 130,2, 137,7, 145,2, 154,6, 170,3.

Intermedio 5

Éster terc-butílico del ácido 4-[bromo-(4-dietilcarbamoil-fenil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

- 55 A una disolución del Intermedio 4 (1,0 g, 2,5 mmoles), en diclorometano seco (10 ml) a -20°C, se añadió cloroformiato de isobutilo (450 mg, 3,3 mmoles). Después de 20 minutos a -20°C, se añadió dietilamina (4 ml), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, los disolventes se evaporaron, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La eliminación de los disolventes proporcionó un producto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para dar el Intermedio 5 como agujas blancas (800 mg, 73%): IR (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,13 (br, 3H, CH₃), 1,22 (br, 3H, CH₃), 1,44 (s, 9H, ¹Bu), 2,22 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 2H, Ar-H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 12,71, 14,13, 28,3, 31,5, 34,2, 39,1, 43,2, 79,7, 115,9, 126,3, 129,3, 136,8, 137,1, 140,6, 154,6, 170,5.

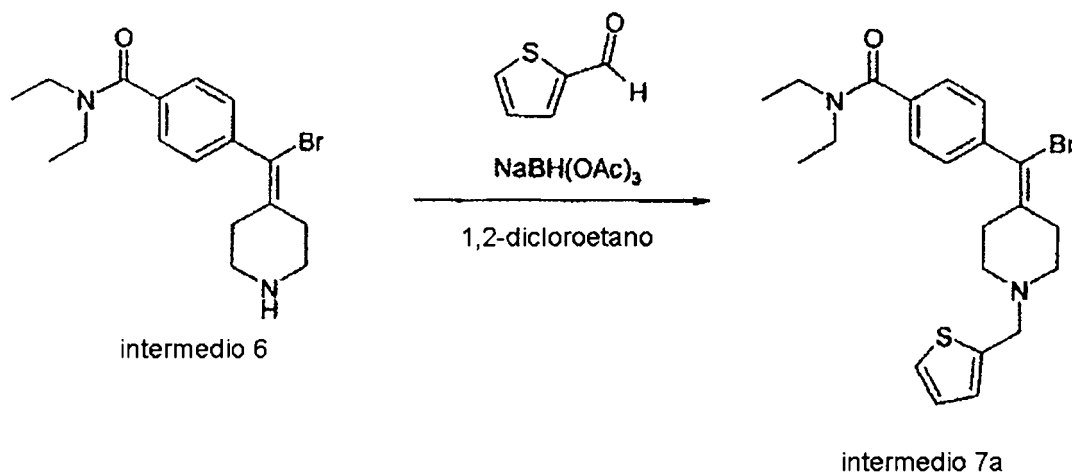
65

Intermedio 6

4-[bromo(piperidin-4-iliden)metil]-N,N-dietilbenzamida

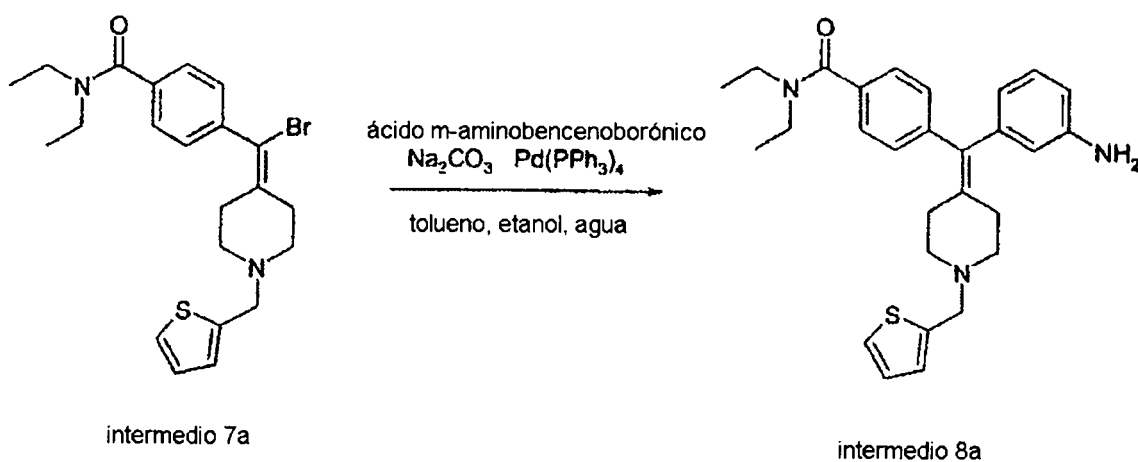
A una disolución del Intermedio 5 (15,6 g, 34,6 mmoles) en diclorometano (200 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml, 311 mmoles). La disolución se agitó 16 horas a temperatura ambiente. La disolución se neutralizó entonces con NaHCO_3 saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 6 como un sólido amarillo pálido (12,05 g, 99%).

Intermedio 7a

4-{bromo[1-(tien-2-ilmetil)piperidin-4-iliden]metil}-N,N-dietilbenzamida

A una disolución del Intermedio 6 (1,4 g, 3,99 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se añadió 2-tiofencarboxaldehído (746 μl , 7,99 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,694 g, 7,99 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (7:3) para dar el Intermedio 7a (1,702 g, 95%) como un aceite incoloro espeso.

Intermedio 8a

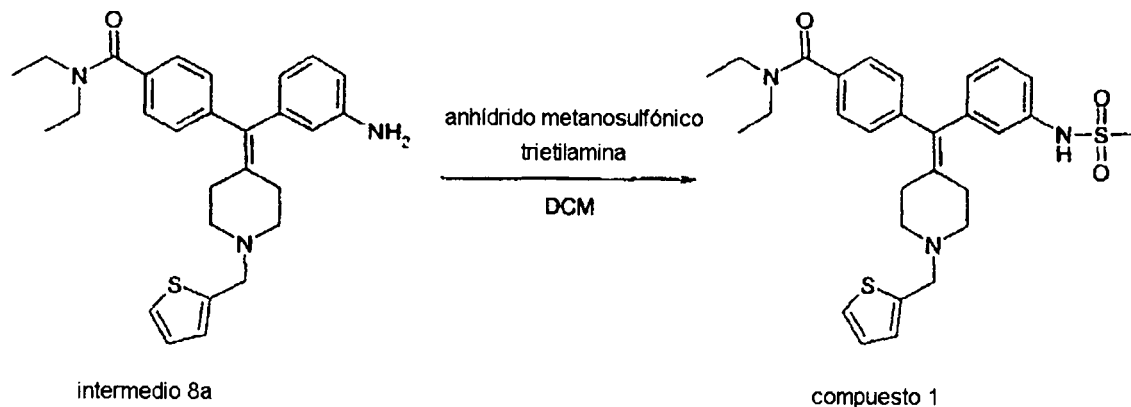
4-{(3-aminofenil)[1-(tien-2-ilmetil)-piperidin-4-iliden]metil}-N,N-dietilbenzamida

A una disolución del Intermedio 7a (1,702 g, 3,81 mmoles) en una mezcla de tolueno (40 ml) y etanol (5 ml) se añadió ácido *m*-aminobenzenoborónico monohidratado (0,886 g, 5,71 mmoles) y carbonato sódico acuoso (2 M, 4,76 ml, 9,52 mmoles). Después se burbujó nitrógeno en la disolución durante 25 minutos, antes de la adición del tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,439 g, 0,38 mmoles). La disolución se calentó durante 5 horas a 90°C, después se

enfrió, y se añadió cloruro de amonio saturado (40 ml) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar el Intermedio 8a como una espuma amarilla (1,605 g, 91%).

Compuesto 1

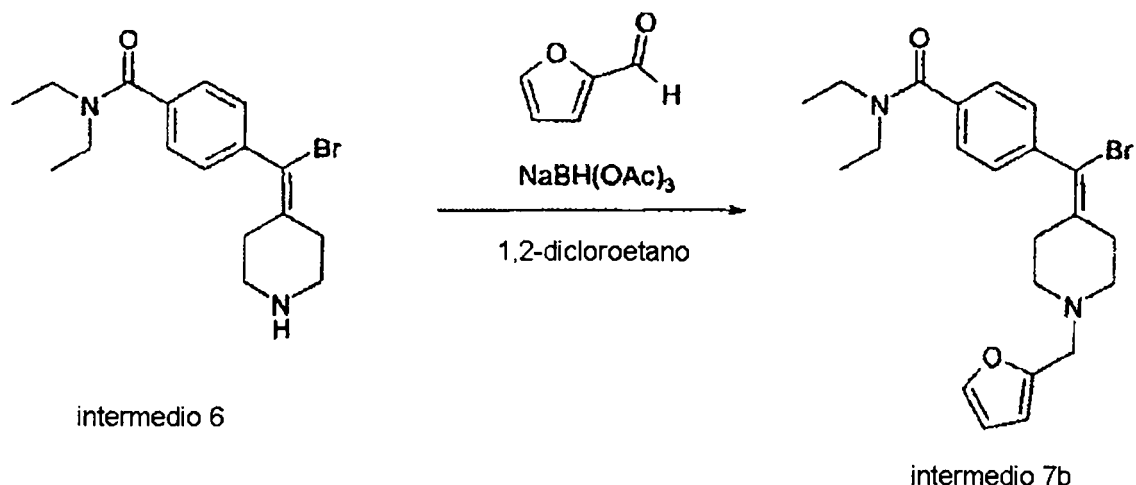
N,N-dietil-4-{{3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil}[1-(tien-2-ilmetil)piperidin-4-iliden]metil}benzamida



A una disolución del Intermedio 8a (325 mg, 0,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (302 μ l, 0,78 mmoles) seguido de anhídrido metanosulfónico (135 mg 2,17 mmoles). La disolución se agitó durante una hora, y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético, y se liofilizó para dar un sólido blanco (152 mg, 33%). Pureza (HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm). Encontrado: C, 53,83; H, 5,18; N, 6,13. $C_{29}H_{35}N_3O_3S_2 \times 1,5CF_3CO_2H \times 0,3H_2O$ tiene C, 53,82; H, 5,24; N, 5,88%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10-1,15 (m, 3H), 1,22-1,28 (m, 3H), 2,65-2,81 (m, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,28 (br s, 2H), 3,54-3,62 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 6,84 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H), 7,01 (br s, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8,25$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=4,96$ Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H).

Intermedio 7b

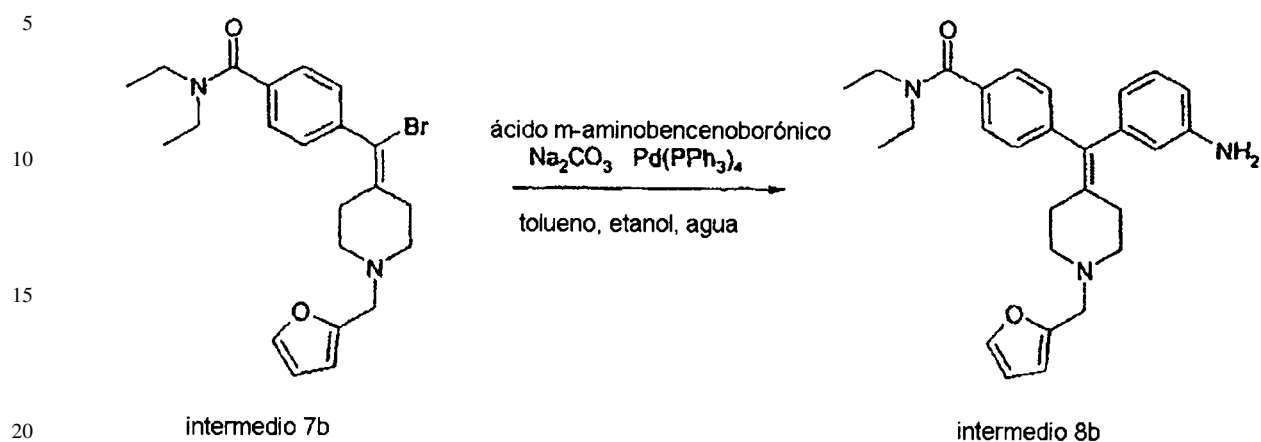
4-{bromo[1-(2-furilmetil)piperidin-4-iliden]metil}-*N,N*-dietilbenzamida



A una disolución del Intermedio 6 (1,4 g, 3,99 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se añadió 2-furaldehído (62 μ l, 7,99 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,694 g, 7,99 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (7:3) para dar el Intermedio 7b (1,503 g, 87%) como un aceite amarillo pálido.

Intermedio 8b

4-[(3-aminofenil)[1-(2-furilmetil)piperidin-4-iliden]metil]-*N,N*-dietilbenzamida



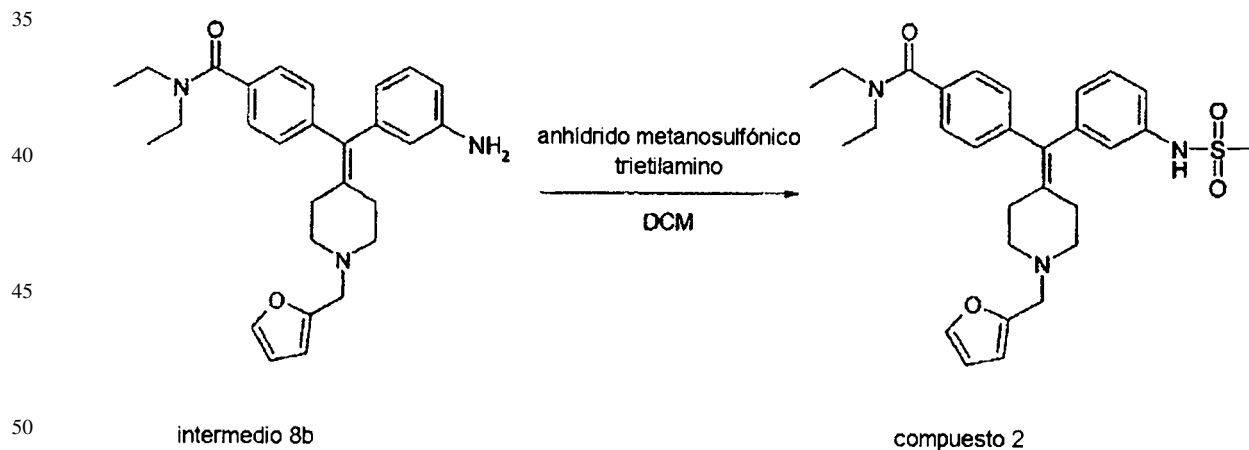
25

30

A una disolución del Intermedio 7b (2,120 g, 4,93 mmoles), en una mezcla de tolueno (50 ml) y etanol (10 ml), se añadió ácido *m*-aminobencenoborónico monohidratado (1,145 g, 7,39 mmoles) y carbonato sódico acuoso (2 M, 6,15 ml, 12,31 mmoles). Después se burbujeó nitrógeno en la disolución durante 25 minutos, antes de la adición del tetraquistrifenilfosfinapaladio (0,569 g, 0,49 mmoles). La disolución se calentó durante 5 horas a 90°C, y después se enfrió y se añadieron cloruro amónico saturado (40 ml) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, para dar el Intermedio 8b como una espuma amarilla (1,967 g, 90%).

Compuesto 2

N,N-dietil-4-[[1-(2-furanilmetil)-4-piperidiniliden][3-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-benzamida



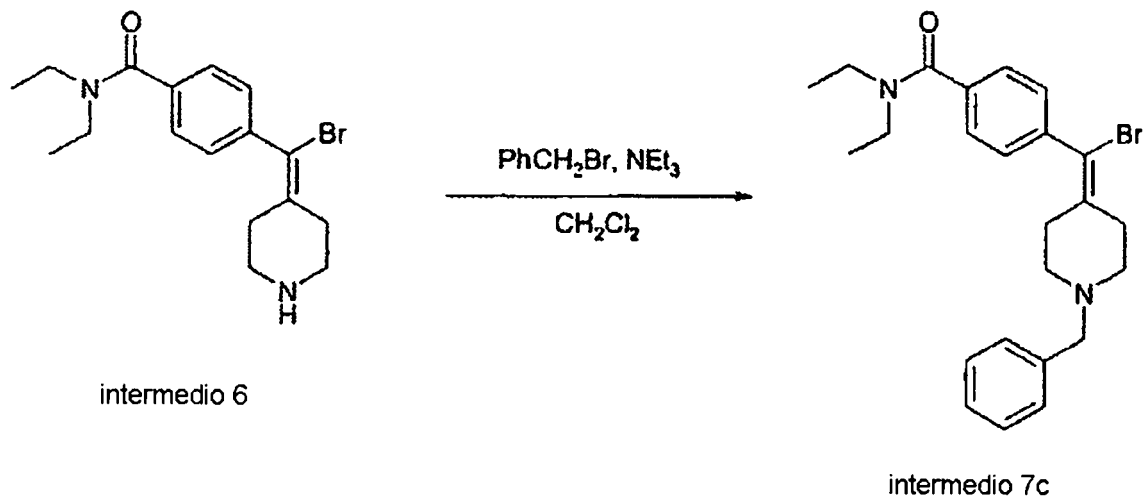
55

60

65

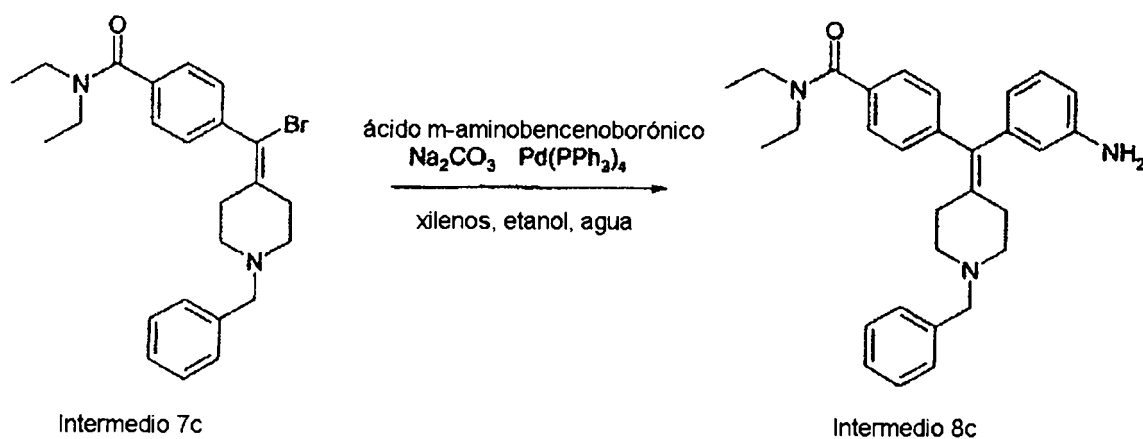
A una disolución del Intermedio 8b (427 mg, 0,96 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (416 μl , 2,97 mmoles) seguido de anhídrido metanosulfónico (184 mg 1,06 mmoles). La disolución se agitó durante una hora, y después se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El producto se repurificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1% de hidróxido amónico 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en éter dietílico (15 ml), y se añadió una disolución de HCl 1 M en éter dietílico (2 ml), y el disolvente se evaporó para dar el Compuesto 2 como la sal de HCl correspondiente como un polvo blanco (128 mg; 23% de rendimiento). Pureza (HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm), Encontrado: C, 59,67; H, 6,58; N, 7,18. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \times 1,2 \text{ HCl} \times 1,0\text{H}_2\text{O}$ tiene C, 59,70; H, 6,60 N, 7,20%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12-1,24 (m, 6H), 1,87 (br s, 2H), 2,68 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 3,45-3,60 (m, 4H), 4,29 (br s, 2H), 6,46 (br s, 1H), 6,80 (br s, 2H), 7,08 (br s, 2H), 7,14 (br s, 1H), 7,26 br s, 2H), 7,30 (br s, 2H), 7,51 (br s, 1H).

Intermedio 7c

4-{bromo[1-(fenilmetil)piperidin-4-iliden]metil}-*N,N*-dietilbenzamida

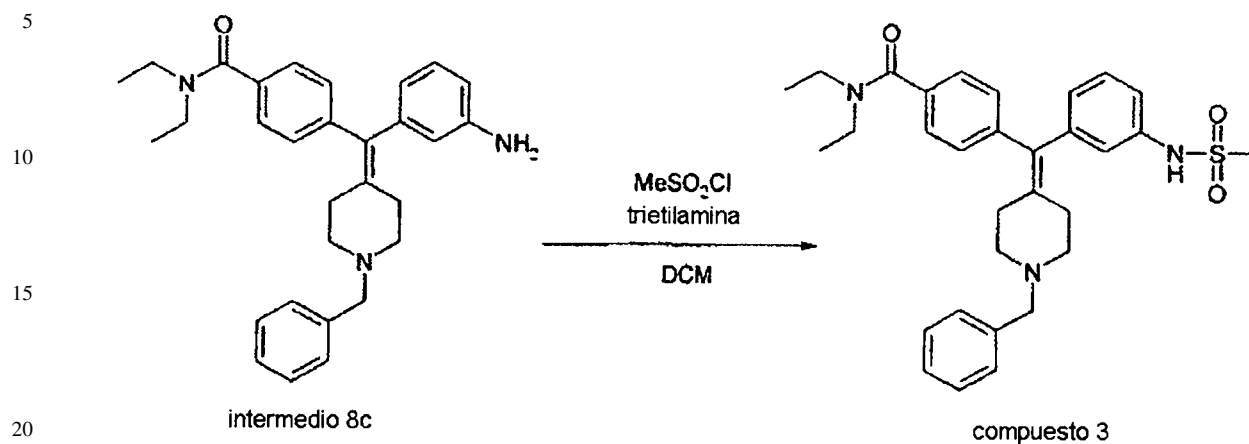
A una disolución del Intermedio 6 (7,783 g, 22,2 mmoles) en diclorometano (160 ml) se añadió trietilamina (9,3 ml, 66,8 mmoles) y bromuro de bencilo (3,2 ml, 26,9 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 24 horas, la reacción se lavó con agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (7:3), para dar el Intermedio 7c (6,89 g, 70%) como un sólido incoloro.

Intermedio 8c

4-{(3-aminofenil)[1-(fenilmetil)piperidin-4-iliden]metil}-*N,N*-dietilbenzamida

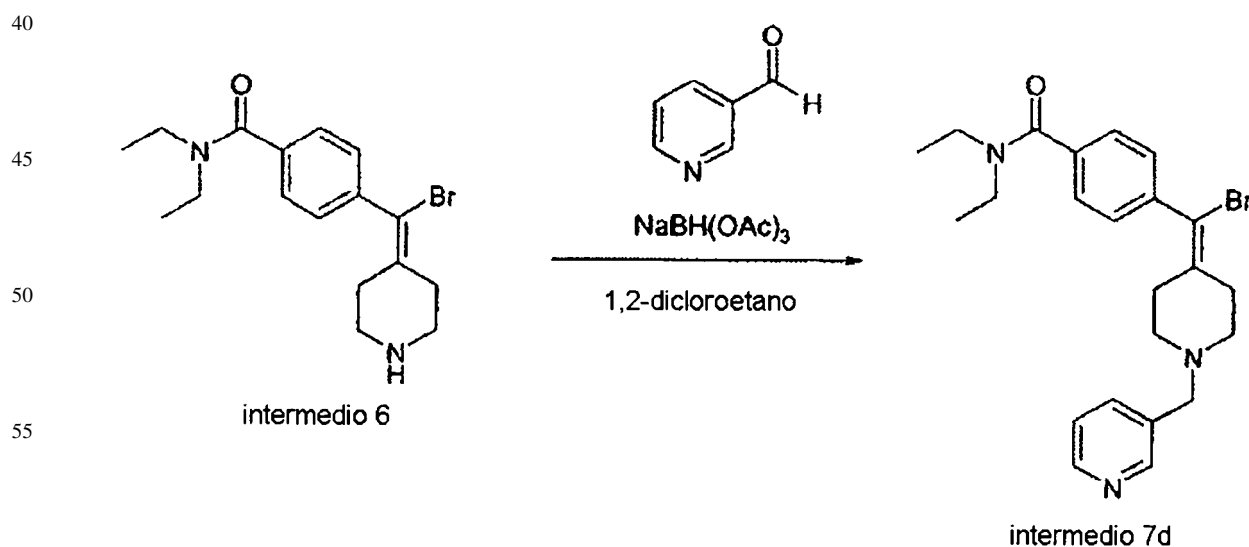
A una disolución del Intermedio 7c (8,50 g, 19,3 mmoles), en una mezcla de xilenos (120 ml) y etanol (80 ml), se añadió ácido *m*-aminobencenoborónico monohidratado (3,96 g, 28,9 mmoles) y carbonato sódico acuoso (2 M, 29,0 ml, 58 mmoles). Después se burbujó nitrógeno en la disolución durante 25 minutos, antes de la adición del tetraquitrifenilfosfinapaladio (1,67 g, 1,4 mmoles). La disolución se calentó durante 18 horas a 90°C, después se enfrió, y se añadieron agua (60 ml) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 2% hasta 4% de metanol en diclorometano, para dar el Intermedio 8c como una espuma naranja (8,14 g, 93%).

Compuesto 3

N,N-dietil-4-[[1-(fenilmetil)-4-piperidiniliden][3-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-benzamida

A una disolución del Intermedio 8c (392 mg, 0,87 mmoles) en diclorometano (15 ml) se añadió trietilamina (145 μ l, 1,04 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (80 μ l, 1,03 mmoles). La disolución se agitó durante cuatro horas, y después se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 20% hasta 50% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El Compuesto 3, obtenido como la sal del ácido trifluoroacético, se liofilizó para dar un sólido incoloro (170,4 mg, 44% de rendimiento). Pureza (HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm), Encontrado: C, 58,9; H, 5,61; N, 6,15. $C_{31}H_{37}N_3O_3S \times 1,3TFA \times 0,3H_2O$ tiene C, 58,9; H, 5,72; N, 6,13%. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,10 (t, J=6,5 Hz, 3H), 1,22 (t, J=6,5 Hz, 3H), 2,48-2,51 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,06-3,11 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 6,91 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,49 (s, 5H).

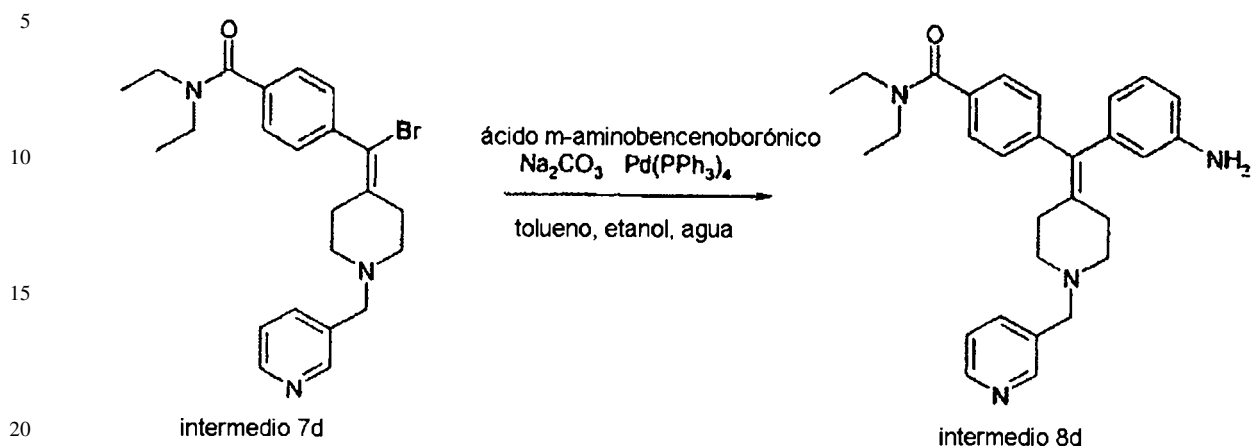
Intermedio 7d

4-[bromo[1-(3-piridinilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-*N,N*-dietil-benzamida

A una disolución del Intermedio 6 (0,5 g, 1,42 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió 3-piridincarboxaldehído (160 μ l, 1,71 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1,85 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, para dar el Intermedio 7d (630 mg, 100%) como un aceite amarillo.

Intermedio 8d

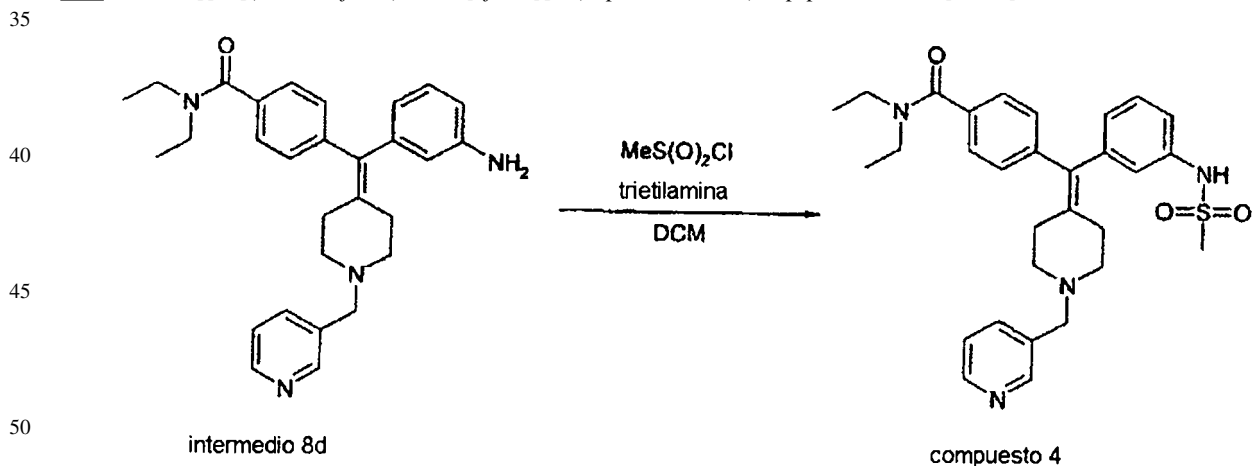
4-[(3-aminofenil)[1-(3-piridinilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-*N,N*-dietil-benzamida



A una disolución del Intermedio 7d (630 mg, 1,42 mmoles), en una mezcla de tolueno (9 ml) y etanol (2 ml), se añadió ácido *m*-aminobencenoborónico monohidratado (264 mg, 1,70 mmoles) y carbonato sódico acuoso (2 M, 1,8 ml, 3,55 mmoles). Después, se burbujeó nitrógeno en la disolución durante 25 minutos, antes de la adición del tetraquitrifenilfosfinapaladio (98 mg, 0,09 mmoles). La disolución se calentó durante 5 horas a 90°C, después se enfrió y se añadieron cloruro amónico saturado (40 ml) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 3% hasta 5% de metanol en diclorometano, para dar el Intermedio 8d como una espuma incolora (559 mg, 84%).

Compuesto 4

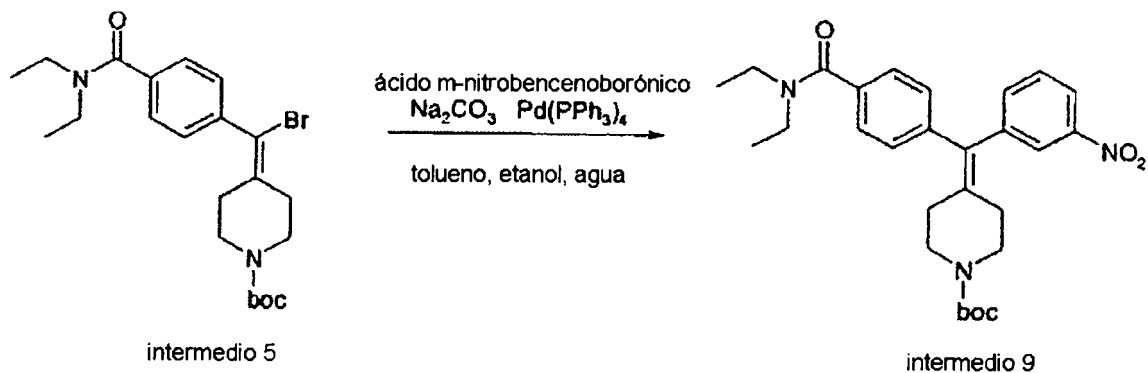
N,N-dietil-4-[[3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil]][1-(3-piridinilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-benzamida



A una disolución del Intermedio 8d (272 mg, 0,60 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (290 μ l, 2,09 mmoles) seguido de cloruro de metanosulfonilo (60 μ l, 0,77 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El Compuesto 4, obtenido como la sal del ácido trifluoroacético, se liofilizó para dar un sólido incoloro (193,2 mg, 43% de rendimiento). Pureza (HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm). Encontrado: C, 51,23; H, 4,75; N, 6,93. $C_{30}H_{36}N_4O_3S \times 0,1 H_2O \times 2,5 TFA$ tiene C, 51,29; H, 4,76; N, 6,84%. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,10 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,22 (t, J=6,8 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,26-3,54 (m, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,68 (dd, J=5,1, 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,73-8,77 (m, 2H).

Intermedio 9

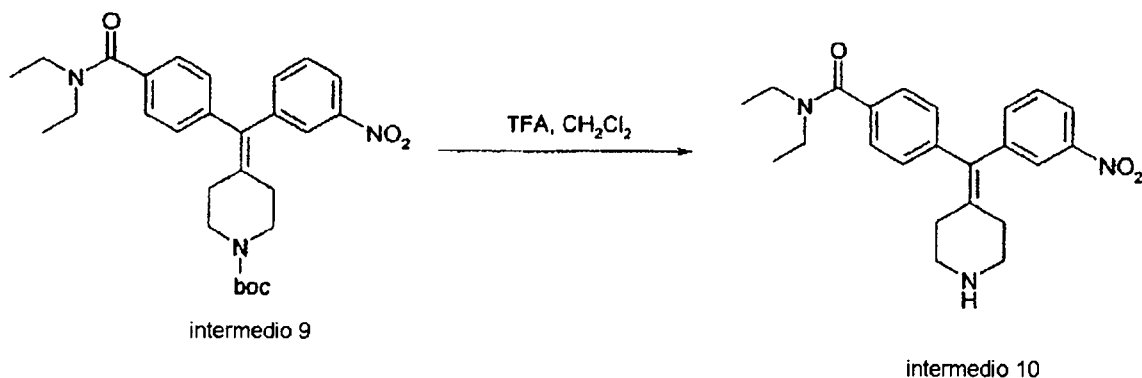
Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[[4-[(dietilamino)carbonil]fenil](3-nitrofenil)metilen]-1-piperidincarboxílico



Sintetizado como se muestra para el Intermedio 8c, excepto que se usó el Intermedio 5 como el bromuro de vinilo, y se usó ácido *m*-nitrobenzenoborónico como el ácido borónico.

Intermedio 10

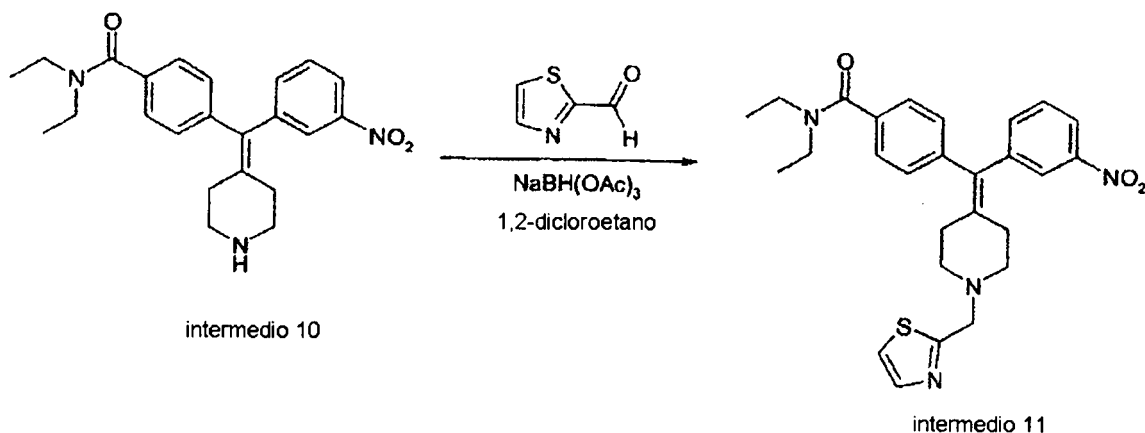
N,N-dietil-4-[(3-nitrofenil)-4-piperidinilidenmetil]-benzamida



A una disolución del Intermedio 9 (1,0 g, 2,03 mmoles) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,6 ml, 20,7 mmoles). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se paralizó con hidróxido sódico acuoso (2 M, 15 ml). La capa acuosa se separó y se lavó con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 35% de metanol en diclorometano y aumentando hasta 50% de metanol en diclorometano para producir el Intermedio 10 (613,5 mg, 77%) como una espuma amarilla.

Intermedio 11

N,N-dietil-4-[(3-nitrofenil)[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-iliden]metil]benzamida

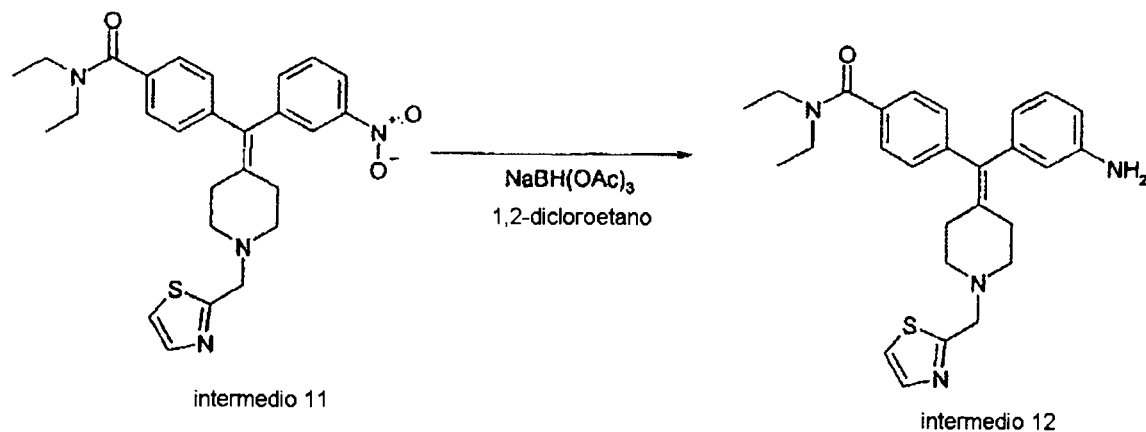


25 A una disolución del Intermedio 10 (341 mg, 0,87 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió 2-tiazolcarboxaldehído (91 μ l, 1,71 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (392 mg, 1,04 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 3 días a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano, para dar el Intermedio 11 (332 mg, 78%) como una espuma incolora.

30

Intermedio 12

35 4-[(3-aminofenil)[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil) piperidin-4-iliden]metil]-*N,N*-dietilbenzamida



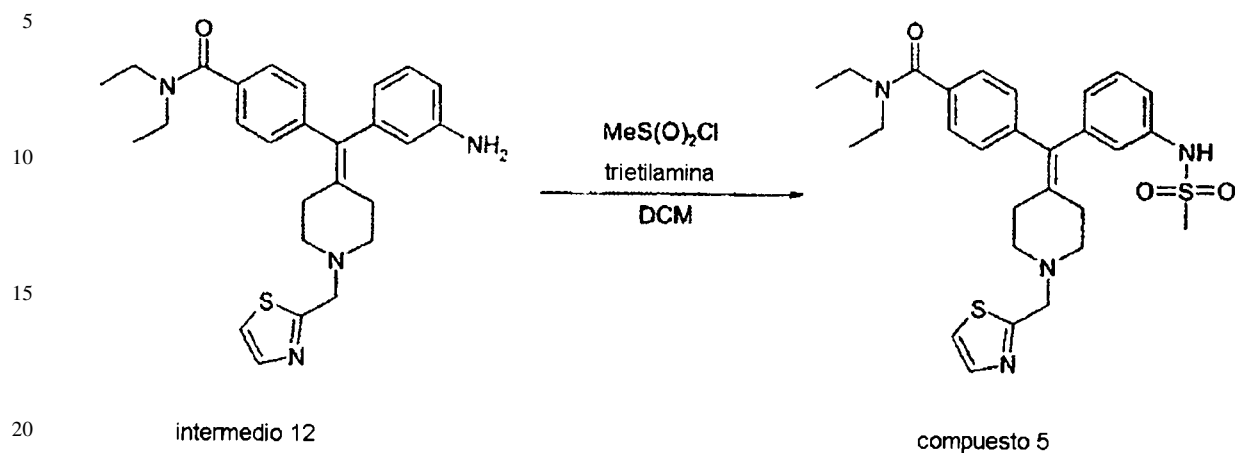
55 A una disolución del Intermedio 11 (266 mg, 0,54 mmoles), en una mezcla de etanol, tetrahydrofurano, agua y cloruro amónico saturado acuoso (relación 4:2:1:1 v/v) (3 ml), se añadió una pequeña cantidad de polvo de hierro, y la reacción se calentó durante 5 minutos en un microondas a 150°C. Los sólidos se eliminaron por filtración, y el producto se extrajo con acetato de etilo para producir el Intermedio 12 (249,7 mg, 100%) como una espuma incolora.

60

ES 2 274 415 T3

Compuesto 5

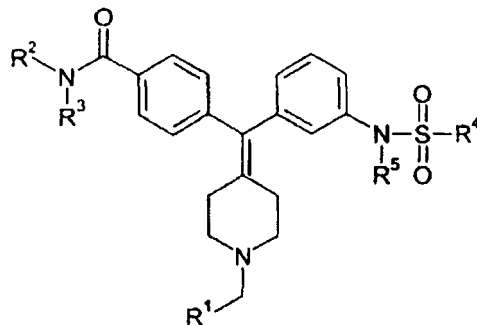
N,N-dietil-4-[[3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil][1-(3-tiazolilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-benzamida



25 A una disolución del Intermedio 12 (171 mg, 0,37 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (181 μ l, 1,31 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (45 μ l, 0,58 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y después se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% hasta 40% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético. El Compuesto 5, obtenido como la sal del ácido trifluoroacético, se liofilizó para dar un sólido incoloro (40,7 mg, 14% de rendimiento). Pureza (HPLC): >99% (215 nm); >99% (254 nm); >99% (280 nm). Encontrado: C, 51,23; H, 4,75; N, 6,93. $C_{30}H_{36}N_4O_3S \times 0,1 H_2O \times 2,5 TFA$ tiene C, 51,29; H, 4,76; N, 6,84%. RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,10 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,22 (t, J=6,8 Hz, 3H), 2,65 (br s, 4H), 3,26-3,54 (m, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,92 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,68 (dd, J=5,1, 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,73-8,77 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

**I**

en la que

R¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₆, en los que dichos arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, un hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en los que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, un hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que R¹ se selecciona de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; triazolilo; pirrolilo; tiazolilo; y N-óxido de piridilo; en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo;

R², R³, y R⁴ son, independientemente, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ halogenado;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en los que dichos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que R¹ se selecciona de fenilo; piridilo; tienilo; furilo; imidazolilo; pirrolilo; y tiazolilo; en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado, -NO₂, -CF₃, alcoxi C₁₋₆, cloro, fluoro, bromo, y yodo;

R², R³, y R⁴ son, independientemente, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃ halogenado; y

R⁵ es hidrógeno

4. Un compuesto según la reivindicación 1,

en el que R¹ se selecciona de fenilo, piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, y tiazolilo;

R² y R³ son etilo;

R⁴ es alquilo C₁₋₃; y

R⁵ es hidrógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

N,N-dietil-4-{{3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil}[1-(tien-2-ilmetil)piperidin-4-iliden]metil}benzamida;

N,N-dietil-4-[[1-(2-furanilmetil)-4-piperidiniliden][3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]metil]-benzamida;

N,N-dietil-4-[[1-(fenilmetil)-4-piperidiniliden][3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]metil]-benzamida;

N,N-dietil-4-[[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil][1-(3-piridinilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-benzamida;

N,N-dietil-4-[[3-[(metilsulfonyl)amino]-fenil][1-(3-tiazolilmetil)-4-piperidiniliden]metil]-benzamida;

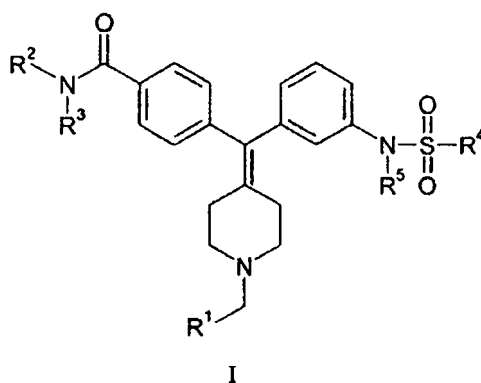
y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como medicamento.

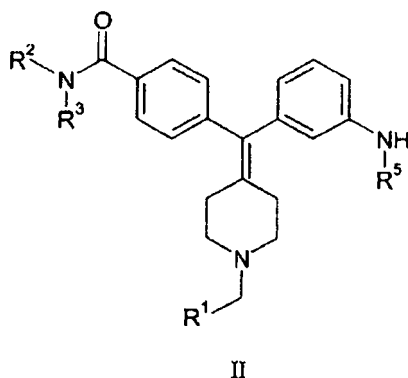
7. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la fabricación de un medicamento para la terapia de dolor, ansiedad o trastornos gastrointestinales funcionales.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I, que comprende:



hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con $X-S(=O)_2-R^4$ o $R^4S(=O)_2-O-S(=O)_2R^4$.



en la que

X se selecciona de Cl, Br y I;

R^1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} , en los que dichos arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

ES 2 274 415 T3

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} , en los que dichos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en los que R es, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} .