



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 985**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05729796 .2**
96 Fecha de presentación : **04.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1735313**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Derivados de diazaespiro-[4,5]-decano y su uso como antagonistas de neurocinina.**

30 Prioridad: **06.04.2004 PCT/EP2004/050458**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2010

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Janssens, Frans, Eduard;**
Schoentjes, Bruno;
Coupa, Sophie;
Poncelet, Alain, Philippe y
Simonnet, Yvan, René, Ferdinand

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 346 985 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de diazaespiro-[4,5]-decano y su uso como antagonistas de neurocinina.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a derivados de diazaespiro-[4,5]-decano sustituido con actividad antagonista de neurocinina, en particular actividad antagonista de NK₁, una actividad antagonista de NK₁/NK₂ combinada, una actividad antagonista de NK₁/NK₃ combinada y una actividad antagonista de NK₁/NK₂/NK₃ combinada, su preparación, composiciones que los comprenden y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo cardíaco, preeclampsia, nocicepción, dolor, en particular dolor visceral y neuropático, pancreatitis, inflamación neurogénica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos miccionales como la incontinencia urinaria.

15 **Fundamentos de la invención**

Las taquicininas pertenecen a una familia de péptidos cortos que están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso periférico y central mamífero (Bertrand and Geppetti, *Trends Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (1996); Lundberg, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73:908-914 (1995); Maggi, *Gen. Pharmacol.* 26:911-944 (1995); Regoli *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 46 (1994)). Comparten la secuencia C-terminal común: Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Se cree que las taquicininas liberadas de las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas están involucradas en la inflamación neurogénica. En la médula espinal/el sistema nervioso central, puede que las taquicininas desempeñen una función en la transmisión/percepción del dolor y en algunos reflejos y comportamientos autónomos. Las tres taquicininas principales son la Sustancia P (SP), Neurocinina A (NK-A) y Neurocinina B (NK-B) con afinidad preferente por tres subtipos de receptores de neurocinina diferentes, conocidos como NK₁, NK₂ y NK₃, respectivamente. Sin embargo, los estudios funcionales en receptores clonados sugieren que existe una fuerte interacción funcional cruzada entre las 3 taquicininas y sus receptores de neurocinina correspondientes (Maggi and Schwartz, *Trends Pharmacol. Sci.* 18: 351-355 (1997)).

Las diferencias en la estructura de los receptores NK₁ entre especies son las responsables de las diferencias de potencia de los antagonistas de NK₁ relacionadas con la especie (Maggi, *Gen. Pharmacol.* 26:911-944 (1995); Regoli *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 46(4):551-599 (1994)). El receptor NK₁ humano se parece mucho al receptor NK₁ de conejillos de Indias y jerbos pero es muy diferente del receptor NK₁ de los roedores. Hasta la fecha, el desarrollo de antagonistas de neurocinina ha producido varios compuestos peptídicos, los cuales se puede prever que sean metabólicamente demasiado lábiles como para emplearlos como sustancias farmacéuticamente activas (Longmore J. *et al.*, *DN & P* 8 (1):5-23 (1995)).

Las taquicininas están involucradas en la esquizofrenia, depresión, estados de ansiedad (relacionados con el estrés), emesis, respuestas inflamatorias, contracción de los músculos lisos y percepción del dolor. Se están desarrollando antagonistas de la neurocinina para indicaciones como emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alternaciones del ritmo cardíaco, dolor visceral, inflamación neurogénica, asma, trastornos miccionales y nocicepción. En particular, los antagonistas de NK₁ presentan un potencial terapéutico alto en la emesis y la depresión, y los antagonistas de NK₂ presentan un potencial terapéutico alto en los tratamientos del asma. Los antagonistas de NK₃ parecen desempeñar una función en el tratamiento del dolor/la inflamación (Giardina, G. *et al. Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(6): 939-960 (2000)) y la esquizofrenia.

Esquizofrenia

Se ha demostrado recientemente que el antagonista de NK₃, SR142801 (Sanofi), presenta actividad antipsicótica en pacientes con esquizofrenia sin provocar síntomas negativos (Arvantis, L. *ACNP Meeting*, diciembre de 2001). La activación de receptores NK₁ provoca ansiedad, los acontecimientos estresantes inducen niveles elevados de la sustancia P (SP) en plasma y se ha descubierto que los antagonistas de NK₁ son ansiolíticos en varios modelos animales. El antagonista de NK₁ de Merck, MK-869, presenta efectos antidepresivos en la depresión mayor, pero los datos no fueron concluyentes debido a una tasa de respuesta al placebo elevada. Es más, se demostró que el antagonista de NK₁ de Glaxo-Wellcome, (S)-GR205,171, aumenta la liberación de dopamina en la corteza frontal pero no en el cuerpo estriado (Lejeune *et al. Soc. Neurosci.*, noviembre de 2001). Por lo tanto, se baraja la hipótesis de que el antagonismo de NK₃ combinado con el antagonismo de NK₁ pudiera ser beneficioso tanto contra los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia.

60 *Ansiedad y Depresión*

La depresión es uno de los trastornos más comunes de la sociedad moderna con una prevalencia alta y creciente, particularmente entre los miembros más jóvenes de la población. El índice de prevalencia de por vida de la depresión mayor (TDM, según el DSM-IV) se estima actualmente en un 10-25% para mujeres y un 5-12% para hombres, de estos aproximadamente en un 25% de los pacientes el TDM de por vida es recurrente, sin recuperación completa entre los episodios y se superpone al trastorno distímico. Existe una alta comorbilidad de la depresión con

otros trastornos mentales y, particularmente en la población más joven con una vinculación estrecha con el abuso de drogas y alcohol. En vista de que la depresión afecta fundamentalmente a la población de 18-44 años, es decir, la población más productiva, es obvio que impone una carga elevada sobre los individuos, las familias y la sociedad entera.

5

Entre todas las alternativas terapéuticas, la terapia con antidepresivos es indiscutiblemente la más eficaz. Se han desarrollado un gran número de antidepresivos los cuales se han lanzado al mercado en el transcurso de los últimos 40 años. Sin embargo, ninguno de los antidepresivos actuales cumple todos los requisitos de un fármaco ideal (eficacia terapéutica y profiláctica elevada, inicio rápido de la acción, seguridad completamente satisfactoria a corto y largo

10

plazo, farmacocinética simple y favorable) o carece de efectos secundarios, lo que limita de una forma u otra su empleo en todos los grupos y subgrupos de pacientes deprimidos.

Al no existir actualmente ningún tratamiento del origen de la depresión, ni parece que sea inminente, y al no ser ningún antidepresivo eficaz en más de un 60-70% de los pacientes; el desarrollo de un nuevo antidepresivo que sortee

15

cualquiera de las desventajas de fármacos disponibles está justificado.

Varios descubrimientos indican que la SP está involucrada en estados de ansiedad relacionados con el estrés. Una inyección central de SP induce una respuesta cardiovascular similar a la reacción clásica de “lucha o huida” caracterizada fisiológicamente por la dilatación vascular en los músculos esqueléticos y la reducción del flujo sanguíneo renal y mesentérico. Esta reacción cardiovascular va acompañada de una respuesta conductual observada en roedores después de estímulos nocivos o estrés (Culman and Unger, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73:885-891 (1995)). En ratones, los agonistas y antagonistas de NK₁ administrados centralmente son ansiógenos y ansiolíticos, respectivamente (Teixeira *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 311:7-14 (1996)). La capacidad de los antagonistas de NK₁ de inhibir las palpitaciones inducidas por SP (o por electroshock; Ballard *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (2001)) puede corresponder a esta actividad antidepresiva/ansiolítica, ya que en jerbos las palpitaciones desempeñan una función como una señal de alarma o aviso a sus congéneres.

20

25

El receptor NK₁ está ampliamente distribuido por el sistema límbico y los sistemas de procesamiento del miedo del cerebro, incluidos la amígdala, el hipocampo, el séptimo, el hipotálamo y la materia gris periacueductal. Además, la sustancia P se libera centralmente como respuesta a estímulos traumáticos o nocivos y la neurotransmisión asociada con la sustancia P puede que contribuya o esté involucrada en la ansiedad, el miedo y los trastornos emocionales que acompañan a trastornos afectivos como la depresión y la ansiedad. A favor de esta hipótesis, se pueden observar cambios en el contenido de sustancia P en regiones discretas del cerebro como respuesta a estímulos estresantes (Brodin *et al.*, *Neuropeptides* 26:253-260 (1994)).

35

La inyección central de miméticos de la sustancia P (agonistas) induce varias alteraciones conductuales y cardiovasculares defensivas, entre ellas la aversión a sitios condicionada (Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73:354-356 (1988)), respuesta de sobresalto acústico potenciado (Krase *et al.*, *Behav. Brain. Res.* 63:81-88 (1994)), vocalizaciones en situación de malestar, conducta de escape (Kramer *et al.*, *Science* 281:1640-1645 (1998)) y ansiedad en el laberinto en cruz elevado (Aguilar and Brandao, *Physiol. Behav.* 60:1183-1186 (1996)). Estos compuestos no modificaron el comportamiento motor ni la coordinación en el instrumento Rota-Rod, ni la ambulación en una jaula de actividad. La reducción de la biosíntesis de la sustancia P tiene lugar como respuesta a la administración de fármacos ansiolíticos y antidepresivos conocidos (Brodin *et al.*, *Neuropeptides* 26:253-260 (1994); Shirayama *et al.*, *Brain. Res.* 739:70-78 (1996)). De forma análoga, una respuesta de vocalización inducida por un agonista de NK₁ administrado centralmente en conejillos de Indias puede ser antagonizada por antidepresivos como la imipramina y fluoxetina, así como también L-733,060, un antagonista de NK₁. Estos estudios proporcionan pruebas que sugieren que el bloqueo de receptores NK₁ centrales puede inhibir el estrés psicológico de una forma similar a los antidepresivos y ansiolíticos (Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)), pero sin los efectos secundarios de los medicamentos actuales.

50

Emesis

Las náuseas y los vómitos se encuentran entre los efectos secundarios más desagradables de la quimioterapia contra el cáncer. Estos reducen la calidad de vida y pueden hacer que los pacientes retrasen o rechacen fármacos potencialmente curativos (Kris *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 3:1379-1384 (1985)). La incidencia, la intensidad y el patrón de la emesis están determinados por diferentes factores, tales como el agente quimioterapéutico, la dosis y la vía de administración. Normalmente, la emesis temprana o aguda aparece durante las primeras 4 horas después de la administración de quimioterapia, alcanzando un máximo entre 4 h y 10 h después, y disminuye de 12 a 24 h después. La emesis tardía (que aparece 24 h después y continua hasta 3-5 días postquimioterapia) se observa con la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos “muy emetógenos” (nivel 4 y 5 según Hesketh *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 15:103 (1997)). En humanos, estos tratamientos contra el cáncer “muy emetógenos”, incluido el cis-platino, inducen la emesis aguda en >98% y retrasan la emesis en un 60-90% de pacientes con cáncer.

60

Los modelos animales de quimioterapia, como la emesis inducida por el cisplatino en hurones (Rudd and Naylor, *Neuropharmacology* 33:1607-1608 (1994); Naylor and Rudd, *Cancer. Surv.* 21:117-135 (1996)), han predicho con éxito la eficacia clínica de los antagonistas del receptor 5-HT₃. Aunque este descubrimiento condujo a una terapia fructuosa para el tratamiento de las náuseas inducidas por la quimioterapia o la radiación en pacientes con cáncer, los antagonistas de 5-HT₃ como el ondansetrón y el granisetron (asociados o no con dexametasona) son eficaces para

65

controlar la fase emética aguda (las primeras 24 h) pero solo pueden reducir el desarrollo de la emesis tardía (>24 h) con una baja eficacia (De Mulder *et al.*, *Annals of Internal Medicine* 113:834-840 (1990); Roila, *Oncology* 50:163-167 (1993)). A pesar de que estos tratamientos sean actualmente los más eficaces para la prevención de la emesis tanto aguda como tardía, un 50% de los pacientes aún siguen sufriendo vómitos y/o náuseas tardías (Antiemetic Subcommittee, *Annals Oncol.* 9:811-819 (1998)).

Se ha demostrado que, a diferencia de los antagonistas de 5-HT₃, los antagonistas de NK₁, tales como CP-99,994 (Piedimonte *et al.*, *L. Pharmacol. Exp. Ther.* 266:270-273 (1993)) y aprepitant (también conocido como MK-869 o L-754,030; Kramer *et al.*, *Science* 281:1640-1645 (1998); Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)), no solamente inhiben la fase aguda sino que también la tardía de la emesis inducida por el cisplatino en animales (Rudd *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1996); Tattersall *et al.*, *Neuropharmacology* 39:652-663 (2000)). También se ha demostrado que los antagonistas de NK₁ reducen la emesis “tardía” en el ser humano en ausencia de terapia simultánea (Cocquyt *et al.*, *Eur. J. Cancer* 37:835-842 (2001); Navari *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 340:190-195 (1999)). Es más, cuando se administran junto con dexametasona y antagonistas de 5-HT₃, también se ha demostrado que los antagonistas de NK₁ (como MK-869 y CJ-11,974, también conocido como Ezlopitant) producen efectos adicionales en la prevención de la emesis aguda (Campos *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 19:1759-1767 (2001); Hesketh *et al.*, *Clin. Oncol.* 17:338-343 (1999)).

Los receptores NK₁ de neurocinina centrales desempeñan una función fundamental en la regulación de la emesis. Los antagonistas de NK₁ son activos contra una gran variedad de estímulos eméticos (Watson *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 115:84-94 (1995); Tattersall *et al.*, *Neuropharmacol.* 35:1121-1129 (1996); Megens *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302:696-709 (2002)). Se sugiere que los compuestos actúan bloqueando los receptores NK₁ centrales en el núcleo del tracto solitario. Aparte del antagonismo de NK₁, la penetración en el SNC es por lo tanto un prerrequisito para la actividad antiemética de estos compuestos. La emesis inducida por loperamida en hurones se puede emplear como un modelo de selección rápido y fiable para determinar la actividad antiemética de los antagonistas de NK₁. Se ha llevado a cabo una evaluación más completa de su valor terapéutico en el tratamiento de ambas fases aguda y tardía de la emesis inducida por el cisplatino en el modelo establecido en hurones (Rudd *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1994)). Este modelo estudia la emesis tanto “aguda” como “tardía” después de administrar cisplatino y ha sido validado en términos de su sensibilidad a antagonistas del receptor 5-HT₃, glucocorticoides (Sam *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 417:231-237 (2001)) y otros retos farmacológicos. Es poco probable que cualquier antiemético futuro sea aceptado clínicamente a menos que trate con éxito ambas fases “aguda” y “tardía” de la emesis.

Dolor visceral y síndrome del intestino irritable (SII)

La sensación visceral se refiere a toda la información sensorial originada en las vísceras (corazón, pulmones, tracto GI, tracto hepatobiliar y tracto urogenital), y se transmite al sistema nervioso central, lo cual provoca una percepción consciente. Tanto los nervios vagos a través del ganglio nodoso como los nervios aferentes simpáticos primarios a través de los ganglios de las raíces dorsales (GRD) y las neuronas de segundo orden en el asta dorsal sirven como sistemas iniciales a través de los cuales se transporta la información sensorial visceral hasta el tronco encefálico y hasta la corteza viscerosomática. El dolor visceral puede ser causado por procesos neoplásicos (p. ej., cáncer de páncreas), inflamación (p. ej., colecistitis, peritonitis), isquemia y obstrucción mecánica (p. ej., piedras en la uretra).

El pilar del tratamiento médico del dolor visceral asociado con trastornos orgánicos (en el caso del cáncer de las vísceras) sigue centrado en los opiáceos.

Pruebas recientes sugieren que trastornos viscerales no orgánicos como el síndrome del intestino irritable (SII), dolor torácico de origen no cardíaco (DTNC) y dolor pélvico crónico pueden tener origen en un estado de “hiperalgesia visceral”. Esta última se define como una afección en la que estímulos psicológicos, viscerales y no dolorosos (p. ej., distensión intestinal) producen una percepción consciente del dolor debido a un umbral del dolor reducido. La hiperalgesia visceral puede reflejar un estado de reajuste postinflamatorio permanente del umbral para la despolarización de la membrana en sinapsis neuronales dentro de sistemas sensoriales viscerales. La inflamación inicial puede tener lugar en la periferia (p. ej., gastroenteritis infecciosa) o en el sitio de la integración de la información sensorial visceral (inflamación neurogénica en el asta dorsal). Se ha demostrado que tanto la SP como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) actúan como neuropéptidos proinflamatorios en la inflamación neurogénica.

La hiperalgesia visceral se considera actualmente uno de los objetivos principales del desarrollo de fármacos destinados a tratar enfermedades intestinales funcionales, que se dan en un 15-25% de la población occidental. Constituyen un problema socioeconómico enorme en términos de costes de cuidados médicos, costes de recetas y por absentismo. Las opciones de tratamiento actuales incluyen antiespasmódicos (SII y DTNC), agentes promotilidad (p. ej., tegaserod en estreñimiento-SII), laxantes (estreñimiento-SII) y loperamida (diarrea-SII), entre otros. No se ha demostrado que ninguna de estas estrategias haya sido muy eficaz, particularmente en el tratamiento del dolor. Se emplean antidepressivos tricíclicos de dosis baja y SSRI para tratar la hiperalgesia visceral en el SII predominantemente doloroso, pero ambas clases de medicamentos pueden tener efectos considerables sobre el tránsito colónico. La investigación en curso en este campo ha identificado un número considerable de objetivos moleculares que podrían servir para el desarrollo de fármacos en la hiperalgesia visceral. Estos incluyen receptores NK, el receptor CGRP, receptores 5-HT₃, receptores

de glutamato y receptores opioides kappa. Idealmente, un “compuesto analgésico visceral” debería bloquear la transferencia sensorial intensificada desde las vísceras hasta el SNC sin afectar la homeostasis fisiológica normal del tracto GI en lo referente a la actividad propulsora motora, la absorción y la secreción, y la sensación. Existen pruebas convincentes que asocian la taquicinina a la señalización nociceptiva visceral. Varias publicaciones preclínicas sobre la función de los receptores NK₁, NK₂ y NK₃ en el dolor visceral y la hiperalgesia visceral indican que existe una discrepancia entre la implicación de los receptores NK₁, NK₂ y NK₃ en los diferentes modelos de hipersensibilidad a la inflamación en roedores. Recientemente, Kamp *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299:105-113 (2001) sugirió que un antagonista de receptores de neurocinina combinado podría ser más activo que un antagonista de receptores de neurocinina selectivo. La sustancia P y los receptores NK₁, NK₂ y NK₃ son elevados en estados de dolor clínicos, incluidos los estados de dolor viscerales (Lee *et al.*, *Gastroenterol.* 118: A846 (2000)). Debido a los recientes fallos de antagonistas del receptor NK₁ como analgésicos en ensayos de dolor humanos (Goldstein *et al.*, *Clin. Pharm. Ther.* 67:419-426 (2000)), pueden requerirse combinaciones de antagonistas para obtener un efecto clínico significativo. Los antagonistas de los receptores NK₃ son antihiperalgésicos (Julia *et al.*, *Gastroenterol.* 116:1124-1131 (1999)); *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299:105-113 (2001)). Recientemente, se demostró la participación de los receptores NK₁ y NK₃, pero no de los receptores NK₂, a nivel espinal en la hipersensibilidad visceral mediada por aportes aferentes nociceptivos y no nociceptivos (Gaudreau & Ploudre, *Neurosci. Lett.* 351:59-62 (2003)). Por lo tanto, combinar la actividad antagonista de NK₁₋₂₋₃ podría suponer un objetivo terapéutico interesante para el desarrollo de nuevos tratamientos para la hiperalgesia visceral.

Se ha publicado un número razonable de publicaciones preclínicas sobre la función de los receptores NK₁ en el dolor visceral. Empleando ratones que no expresan los receptores NK₁ y antagonistas de NK₁ en modelos animales, varios grupos diferentes han demostrado la función vital desempeñada por el receptor NK₁ en la hiperalgesia y el dolor visceral. La distribución de receptores NK₁ y sustancia P favorece la idea de que desempeñan una función principal en el dolor visceral más que en el somático. De hecho, más de un 80% de aferente primario visceral contiene sustancia P en comparación con únicamente un 25% de aferentes cutáneos. Los receptores NK₁ también están involucrados en la motilidad gastrointestinal (Tonini *et al.*, *Gastroenterol.* 120:938-945 (2001); Okano *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:559-564 (2001)). Debido a esta función dual tanto en la motilidad gastrointestinal como en la nocicepción, se considera que los antagonistas de NK₁ tienen potencial para mitigar los síntomas en pacientes con SII.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria urgente está provocada por la vejiga urinaria o hiperreflexia detrusora (“vejiga irritable”). Esta hiperreflexia se refiere a la hiperexcitabilidad de las fibras C aferentes sensoriales de la vejiga que se proyectan hasta la médula espinal. El origen de la hiperexcitabilidad de las fibras C es multifactorial pero aparece, por ejemplo, después de una infección de la vejiga y la distensión crónica de la pared de la vejiga (p. ej., hipertrofia prostática benigna, HPB). Por consiguiente, el tratamiento debe tener como objetivo reducir la hiperexcitabilidad neuronal. La instilación intravesical de vaniloides (p. ej., capsaicina) produce un efecto beneficioso a largo plazo sobre la hiperreflexia detrusora refractaria al tratamiento convencional con fármacos anticolinérgicos. Al igual que en estudios animales, el efecto de los vaniloides está mediado mediante un efecto neurotóxico sobre terminaciones nerviosas sensoriales. En la vejiga humana, los nervios sensoriales subendoteliales contienen taquicininas, las cuales controlan la hiperexcitabilidad detrusora. Los receptores NK involucrados en este efecto son receptores NK₂ periféricos y, en menor medida, también receptores NK₁. Se afirma que estos últimos desempeñan una función en la hiperreflexia de la vejiga a nivel de la médula espinal. Como consecuencia, se prefiere un antagonista de NK₁ de acción central/de NK₂ de acción periférica para el tratamiento de la hiperexcitabilidad detrusora. Curiosamente, la activación de los receptores NK₂ aumenta la actividad aromataza en células Sertoli. Los antagonistas de receptores NK₂ reducen los niveles de testosterona en suero en ratones, y esto puede tener relevancia terapéutica en la HPB.

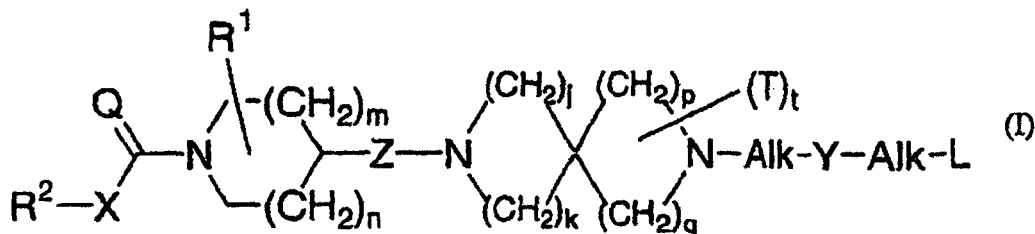
Fundamentos de la técnica anterior

Se publicaron compuestos que contenían un resto piperidinilo, sustituidos con un resto piperidinilo o pirrolidinilo en WO97/24324 (10 de julio de 1997), WO 97/24350 (10 de julio de 1997) y WO97/24356 (10 de julio de 1997), todos de Janssen Pharmaceutica N.V. para emplear como antagonistas de la sustancia P (neurocinina). Se publicaron compuestos que contenían un resto diazaespiro[4.5]decanilo sustituido en WO01/94346 (13 de diciembre de 2001) de F. Hoffmann-La Roche AG para emplear como antagonistas de receptores de neurocinina.

Los compuestos de la presente invención se diferencian estructuralmente de los compuestos de la técnica anterior en que todos los compuestos de la presente invención comprenden un resto piperidinilo sustituido con un resto diazaespiro[4.5]decanilo, así como también en que su capacidad mejorada como antagonistas de neurocinina potentes, activos oral y centralmente con valor terapéutico, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo cardíaco, preeclampsia, nocicepción, dolor, en particular dolor visceral y neuropático, pancreatitis, inflamación neurogénica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos miccionales como la incontinencia urinaria.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de diazaespiro[4.5]decano sustituidos de acuerdo con la Fórmula general (I)



sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde:

R² es Ar²;

X es un enlace covalente;

Q es O;

R¹ es alquil-Ar¹;

n es un número entero, igual a 1;

m es un número entero, igual a 1;

Z es un enlace covalente;

j, k, p, q son números enteros, independientemente unos de otros, iguales a 1 ó 2; siempre que (j+k) y (p+q) sean cada uno igual a 3 ó 4 y siempre que cuando (j+k) sea igual a 3, entonces (p+q) sea igual a 4; o cuando (j+k) sea igual a 4, entonces (p+q) sea igual a 3;

dos radicales T adyacentes se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=; y t es un número entero, igual a 0 ó 2;

cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarburo lineal bivalente saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

Y es un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-;

L se selecciona del grupo conformado por alquilo, alquiloxi, Ar³ y Het²;

Ar¹ es fenilo;

Ar² es fenilo sustituido con 2 radicales alquilo;

Ar³ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo conformado por alquilo y halo;

Het² es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo conformado por tetrahidrofurano, furano y tienilo;

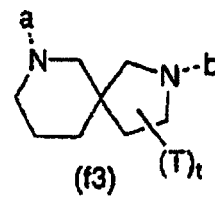
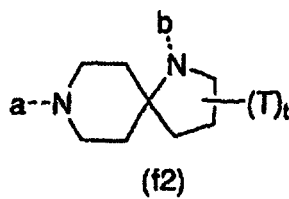
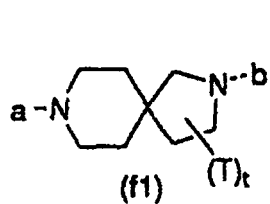
Alquilo es un radical hidrocarburo lineal saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; estando cada radical hidrocarburo opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo conformado por halo.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde la fórmula del resto espiro es una de las siguientes fórmulas químicas (f1)-(f12), en las cuales todas las variables

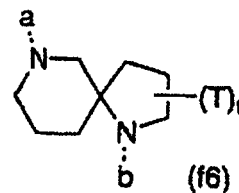
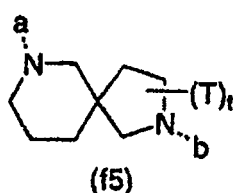
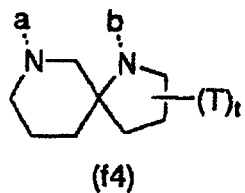
ES 2 346 985 T3

son como las definidas en la Fórmula (I) y "a" denota el resto piperidinilo de la Fórmula (I) y "b" denota el resto Alk-Y-Alk-L de la Fórmula (I).

5

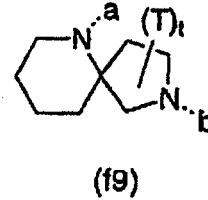
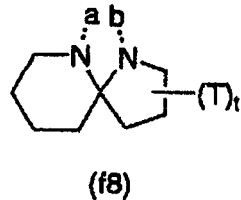
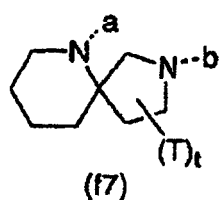


10



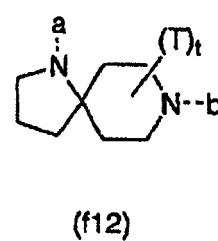
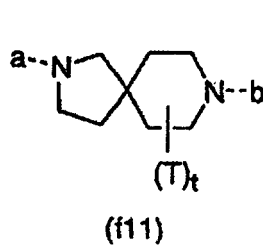
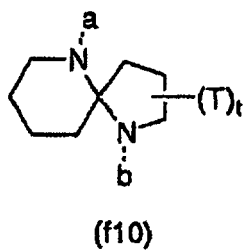
15

20



25

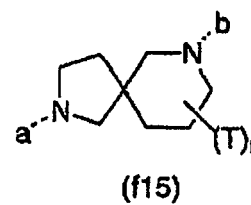
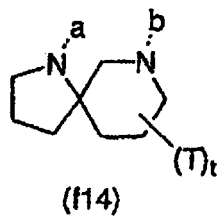
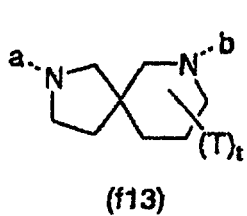
30



35

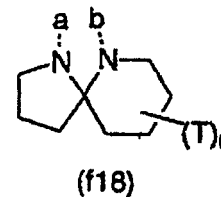
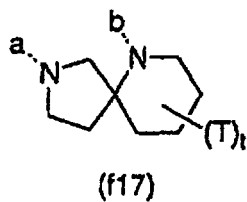
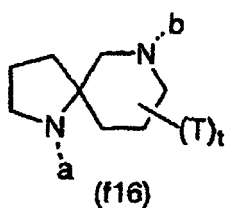
40

45



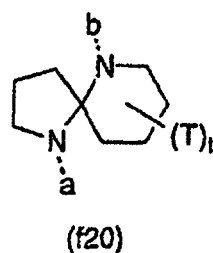
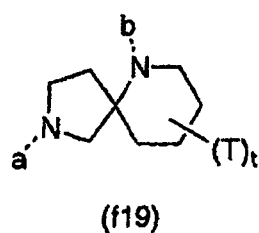
50

55



60

65



10

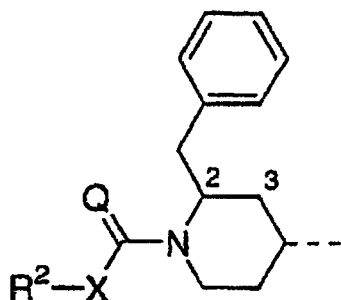
Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde el resto espiro es de Fórmula (f1) (en la cual *j* y *k* son ambos igual a 2, *p* es igual a 1 y *q* es igual a 2), f(6) (en la cual *j* es igual a 1, *k* es igual a 3, *m* es igual a 3 y *n* es igual a 0) o (f11) (en la cual *j* es igual a 1, *k* es igual a 2, y *m* y *n* son ambos igual a 2).

15

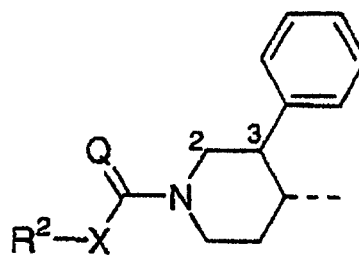
Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde R^1 es metil- Ar^1 y está enlazado en la posición 2, o R^1 es Ar^1 y está enlazado en la posición 3, como se ejemplifica en cada una de las siguientes fórmulas para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), en las cuales *m* y *n* son iguales a 1 y *Ar* es un fenilo que no está sustituido. Preferentemente, metil- Ar^1 es un radical bencilo.

20

25



30



35

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde el resto $R^2-X-C(=O)-$ es 3,5-di-(trifluorometil)fenilcarbonylo.

40

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde *m* y *n* son ambos iguales a 1.

45

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde *Y* es $-C(=O)-$.

50

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde *Alk* es un enlace covalente o $-CH_2-$.

55

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde *L* se selecciona del grupo conformado por ciclopropilo, fenilo, tetrahidrofurilo, furanilo y tienilo.

60

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde el compuesto es un compuesto con el número de compuesto 16, 8 y 15, como los descritos en esta solicitud, en particular, en cualquiera de las Tablas 1-5 de esta solicitud.

65

En el contexto de esta solicitud, alquilo se define como un radical hidrocarburo lineal o ramificado monovalente saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetil-etilo, pentilo y hexilo; alquilo define además a un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La definición de alquilo también comprende un radical alquilo que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos

ES 2 346 985 T3

de carbono con uno o más radicales fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo, hidroxialquilo, en particular hidroximetilo e hidroxietilo, y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

5 En el contexto de esta solicitud, alqueniilo se define como un radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado monovalente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y uno o más enlaces insaturados, por ejemplo, meteniilo, eteniilo, propeniilo, buteniilo, 1-metilpropeniilo, 1,1-dimetiloeteniilo, penteniilo y hexeniilo; alqueniilo define además a un radical hidrocarburo insaturado cíclico monovalente que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y uno o más enlaces insaturados, por ejemplo, ciclopropeniilo, metilciclopropeniilo, ciclobuteniilo, ciclopenteniilo y ciclohexeniilo. La definición de alqueniilo también comprende un radical alqueniilo que está opcionalmente sustituido en uno o más
10 átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo conformado por radicales fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo hidroxialqueniilo, en particular hidroxieteniilo y hidroxietilo, y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

15 En el contexto de esta solicitud, halo es el nombre genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

En el contexto de esta solicitud, "compuestos de acuerdo con la invención" se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido.

20 En el contexto de esta solicitud, especialmente en el resto Alk^a -Y- Alk^b de la Fórmula (I), cuando dos o más elementos consecutivos de dicho resto denotan un enlace covalente, entonces se denota un único enlace covalente. Por ejemplo, cuando tanto Alk^a como Y denotan un enlace covalente y Alk^b es $-\text{CH}_2-$, entonces el resto Alk^a -Y- Alk^b denota $-\text{CH}_2-$. De forma análoga, si Alk^a , Y y Alk^b denotan cada uno un enlace covalente y L denota H, entonces el resto Alk^a -Y- Alk^b -L denota -H.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen de forma que comprendan las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) sean capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma básica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos adecuados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo haluro de hidrógeno, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico y ácido pamoico.

35 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas o inorgánicas adecuadas. Las formas salinas de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, p. ej., la benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, sales de hidramina y sales con aminoácidos, por ejemplo
40 arginina y lisina.

Por otro lado, dichas formas salinas se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido adecuado.

45 El término sal de adición, tal como se emplea en el contexto de esta solicitud, también comprende los solvatos que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), así como también sus sales, sean capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

50 Se pretende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) comprendan aquellos compuestos de Fórmula (I) donde uno o varios átomos de nitrógeno estén oxidados en forma del conocido como *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los que uno o más nitrógenos terciarios (p. ej. del radical piperazinilo o pirrolidinilo) estén *N*-oxidados. Estos *N*-óxidos pueden ser fácilmente sintetizados por un experto sin requerir conocimientos innovadores y son alternativas obvias para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) ya que estos compuestos son metabolitos, que se forman por oxidación en el cuerpo humano al absorberlos. Como se sabe por lo general, la oxidación suele ser el primer paso involucrado en el metabolismo de fármacos (*Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 1977, páginas 70-75). Como también se sabe por lo general, la forma de metabolito de un compuesto también se puede administrar a un ser humano en vez del compuesto *per se*, posiblemente con los mismos efectos.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen al menos 2 nitrógenos oxidables (restos amina terciaria). Por lo tanto, es muy probable que se formen *N*-óxidos en el metabolismo humano.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos de uso común en la materia para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de Fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio y peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados comprenden peroxiácidos como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico

o ácido bencenocarboxílico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobenzoico, ácidos peroxoalcanóicos, p. ej., ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, p. ej., hidroperóxido *tert*-butílico. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y análogos, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de estos disolventes.

El término “formas estereoquímicamente isoméricas”, como se emplea anteriormente en la presente, define a todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de Fórmula (I) puedan poseer. A menos que se indique o mencione lo contrario, la denominación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles con esta denominación, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes de los radicales cíclicos bivalentes saturados (parcialmente) pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos con dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* o *Z* para dichos dobles enlaces. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de Fórmula (I) queden incluidas dentro del alcance de esta invención.

Según las reglas de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos con configuración absoluta conocida estén presentes en una molécula, se asignará un descriptor *R* o *S* (conforme a la regla de la secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con numeración menor, el centro de referencia. *R** y *S** indican cada uno centros estereogénicos ópticamente puros con una configuración absoluta indeterminada. Si se emplean “ α ” y “ β ”: la posición del sustituyente con mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillo con la numeración menor en el anillo, siempre se encuentra arbitrariamente en la posición “ α ” del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente con mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico del sistema de anillo (átomo de hidrógeno en compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)) respecto a la posición del sustituyente con mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina “ α ”, si se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillo, o “ β ”, si se encuentra en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillo.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios presentan al menos dos centros estereogénicos en su estructura.

Los compuestos de Fórmula (I), como los preparados en los procesos que se describen más adelante, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar uno del otro siguiendo los procedimientos de resolución de uso común en la materia. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de estas por álcalis. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía líquida empleando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener partiendo de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán de forma conveniente materiales de partida enantioméricamente puros.

Farmacología

La sustancia P y otras taquicininas están involucradas en varias acciones biológicas como la transmisión del dolor (nocicepción), inflamación neurogénica, contracción de los músculos lisos, extravasación de proteínas plasmáticas, vasodilatación, secreción, desgranulación de mastocitos y también la activación del sistema inmunitario. Se considera que varias enfermedades se engendran por activación de receptores de neurocinina, en particular el receptor NK₁, por liberación excesiva de sustancia P y otras neurocininas en células particulares como células en los plexos neuronales del tracto gastrointestinal, neuronas aferentes sensoriales primarias no mielinizadas, neuronas simpáticas y parasimpáticas y tipos de células noneuronales (DN&P 8(1):5-23 (1995) and Longmore J. *et al.*, “Neurokinin Receptors” *Pharmacological Reviews* 46(4):551-599 (1994)).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de los efectos mediados por neurocininas, en particular aquellos mediados a través de los receptores NK₁, NK₂ y NK₃, y, por lo tanto, pueden describirse como antagonistas de neurocininas, especialmente como antagonistas de la sustancia P, como puede indicar *in vitro* la relajación inducida por el antagonismo de la sustancia P de arterias coronarias porcinas. La afinidad de la unión de los presentes compuestos con los receptores de neurocininas humanos, de conejillos de Indias y jerbos también se puede determinar *in vitro* en un ensayo de unión al receptor empleando ³H-sustancia P como radioligando. Los compuestos en cuestión también muestran actividad antagonista de la sustancia P *in vivo*, de lo cual pueden ser pruebas evidentes, por ejemplo, el antagonismo en la extravasación de plasma inducida por la sustancia P en conejillos de Indias o el antagonismo en la emesis inducida por fármacos en hurones (Watson *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 115:84-94 (1995)).

En vista de su capacidad para antagonizar las acciones de las taquicininas bloqueando los receptores de neurocininas, y en particular bloqueando los receptores NK₁, NK₂ y NK₃, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles como medicamento, en particular en el tratamiento profiláctico y terapéutico de afecciones mediadas por las taquicininas. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles como medicamentos de penetración central oralmente activos en el tratamiento profiláctico y terapéutico de afecciones mediadas por las taquicininas.

ES 2 346 985 T3

Más en particular, se ha descubierto que algunos compuestos presentan una actividad antagonista de NK_1/NK_2 combinada, una actividad antagonista de NK_1/NK_3 combinada o una actividad antagonista de $NK_1/NK_2/NK_3$ combinada como se puede observar en las Tablas de la sección experimental.

5 Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, para emplear como medicamento.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, ya sea profiláctico o terapéutico o ambos, de afecciones mediadas por taquicinas.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del SNC, en particular trastornos esquizoafectivos, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, trastornos de personalidad, trastornos alimentarios, enfermedades neurodegenerativas, trastornos adictivos, trastornos del estado de ánimo, disfunción sexual, dolor visceral y otras afecciones relacionadas con el SNC; inflamación; trastornos alérgicos; emesis; trastornos gastrointestinales, en particular el síndrome del intestino irritable (SII); trastornos cutáneos; enfermedades vasoespásticas; enfermedades fibrosantes y colagenosis; 20 trastornos relacionados con la estimulación o supresión inmunitaria y enfermedades reumáticas y control del peso corporal.

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos esquizoafectivos con orígenes diferentes, entre ellos trastornos esquizoafectivos de tipo maniaco, de tipo depresivo o de tipo mixto; esquizofrenia paranoide, desordenada, catatónica, indiferenciada y residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico inducido por sustancias; y cualquier trastorno psicótico no especificado. 25

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de la depresión incluidos, pero sin limitarse a, trastornos depresivos mayores, entre ellos depresión bipolar; depresión unipolar; episodios depresivos mayores aislados o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio en el posparto, y, en el caso de los episodios recurrentes, con o sin patrón estacional. Otros trastornos del estado de ánimo contemplados por el término "trastorno depresivo mayor" incluyen trastorno distímico de inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, trastorno bipolar de tipo I, trastorno bipolar de tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo breve recurrente, trastorno afectivo mixto, depresión neurótica, trastorno de estrés postraumático y fobia social; demencia de tipo Alzheimer con inicio temprano o tardío, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias como trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo; y trastorno de adaptación con estado de ánimo depresivo. También se pueden producir trastornos depresivos mayores como resultado de una afección médica general incluidos, pero sin limitarse a, infarto de miocardio, diabetes, aborto natural o aborto, etc. 30 35 40

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos de ansiedad incluidos, pero sin limitarse a, ataque de pánico; agorafobia; trastorno de pánico sin agorafobia; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de ansiedad debido a una afección médica general; trastorno de ansiedad inducido por sustancias; y cualquier trastorno de ansiedad no especificado. 45 50

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con el estrés asociados con la depresión y/o ansiedad incluidos, pero sin limitarse a, reacción de estrés agudo; trastornos de adaptación, como reacción depresiva breve, reacción depresiva prolongada, reacción de depresión y ansiedad mixta, trastorno de adaptación con trastorno predominante de otras emociones, trastorno de adaptación con trastorno predominante de la conducta, trastorno de adaptación con trastorno mixto de las emociones y la conducta, y trastorno de adaptación con otros síntomas predominantes especificados; y otras reacciones al estrés fuerte. 55

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos del sueño incluidos, pero sin limitarse a, disomnio y/o parasomnias como trastornos del sueño primarios; insomnio; apnea del sueño; narcolepsia; trastornos del ritmo cardíaco; trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental; trastorno del sueño debido a una afección médica general; y trastorno del sueño inducido por sustancias. 60

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos incluidos, pero sin limitarse a, demencia; cualesquiera trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados, especialmente la demencia provocada por trastornos degenerativos, lesiones, traumatismos, infecciones, trastornos vasculares, toxinas, anoxia, deficiencia de vitaminas o trastornos endocrinos; demencia de tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con estado de ánimo depresivo; demencia asociada con el SIDA o trastornos amnésicos provocados por el alcohol u otras causas de deficiencia de tiamina, lesión del lóbulo temporal bilateral 65

debida a la encefalitis por herpes simple y otras encefalitis límbicas, pérdida neuronal como consecuencia de anoxia/hipoglucemia/convulsiones fuertes y cirugía, trastornos degenerativos, trastornos vasculares o patología próxima al ventrículo III. Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles como potenciadores de la memoria y/o la cognición en seres humanos sanos sin deterioro cognitivo ni de la memoria.

5 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos de personalidad incluidos, pero sin limitarse a, trastorno de personalidad paranoide; trastorno de personalidad esquizoide; trastorno de personalidad esquizotípica; trastorno de personalidad antisocial; trastorno de personalidad límite; trastorno de personalidad histriónica; trastorno de personalidad narcisista; trastorno de personalidad evasiva; trastorno de personalidad dependiente; trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva y cualquier trastorno de personalidad no especificado.

10 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos alimentarios entre ellos anorexia nerviosa; anorexia nerviosa atípica; bulimia nerviosa; bulimia nerviosa atípica; sobreingesta asociada con otros trastornos psicológicos; vómitos asociados con otros trastornos psicológicos; y cualesquiera trastornos alimentarios no especificados.

20 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas incluidas, pero sin limitarse a, la enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; enfermedad de Pick; trastornos desmielinizantes, como la esclerosis múltiple y la ELA; otras neuropatías y neuralgia; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; accidente cerebrovascular y traumatismo craneoencefálico.

25 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos adictivos incluidos, pero sin limitarse a, dependencia o abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica, particularmente cuando la sustancia es alcohol, anfetaminas, sustancias similares a las anfetaminas, cafeína, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides (como el cannabis, heroína y morfina), fenciclidina, compuestos similares a la fenciclidina, hipnóticos sedativos, benzodiazepinas y/o otras sustancias, particularmente útiles para tratar el síndrome de abstinencia de las sustancias anteriores y el *delirium trémens*.

30 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos del estado de ánimo inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.

35 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de la disfunción sexual incluidos, pero sin limitarse a, trastornos del deseo sexual; trastornos de la excitación sexual; trastornos orgásmicos; trastornos de dolor durante el coito; disfunción sexual debida a una afección médica general; disfunción sexual inducida por sustancias y cualquier disfunción sexual no especificada.

40 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención del dolor incluidos, pero sin limitarse, dolor traumático como dolor posoperativo; dolor por avulsión traumática como plexo braquial; dolor crónico como dolor artrítico como el presente en la artritis osteoreumatoide o psoriática; dolor neuropático como neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja y dolor del miembro fantasma; varias formas de cefalea como migraña, cefalea tensional aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar y cefalea en acúmulos; odontalgia; dolor del cáncer; dolor visceral; dolor gastrointestinal; dolor por pinzamiento de nervios; dolor por una lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar como estenosis espinal, hernia discal, ciática, angina, espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrización; prurito; y dolor talámico como dolor talámico postaccidente cerebrovascular.

55 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de las siguientes afecciones relacionadas con el SNC: aquinesia, síndromes acinéticos rígidos, disquinesia y Parkinson inducido por la medicación, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblores, corea, mioclonía, tics y distonía, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson, Parkinson inducido por fármacos, Parkinson posecefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, complejo de demencia-ELA-Parkinson y calcificación en los ganglios basales, trastornos del comportamiento y trastornos conductuales en la demencia y los disminuidos psíquicos, entre ellos la inquietud y agitación, trastornos extrapiramidales del movimiento, síndrome de Down y acatisia.

60 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de la inflamación incluidas, pero sin limitarse a, afecciones inflamatorias en el asma, la gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; afecciones inflamatorias en el tracto gastrointestinal como, pero sin limitarse a la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria y lesión inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroides; afecciones inflamatorias de la piel como herpes y eccema; afecciones inflamatorias de la vejiga como cistitis e incontinencia urgente; inflamación ocular y dental, y pancreatitis, en particular pancreatitis crónica y aguda.

ES 2 346 985 T3

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos alérgicos incluidos, pero sin limitarse a, trastornos alérgicos de la piel como, pero sin limitarse a, urticaria; y trastornos alérgicos de las vías respiratorias como, pero sin limitarse a, rinitis.

5 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de emesis, es decir, náuseas, arcadas y vómitos, incluidas, pero sin limitarse a, emesis retardada y emesis anticipatoria; emesis inducida por fármacos como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, nitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros fármacos como cisplatino, dacarbazina, procarbazi-
10 na y hidroxiurea; y combinaciones de estos; radiotoxemia; radioterapia, como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas como unas toxinas producidas por trastornos metabólicos o por infección, como gastritis, o liberadas durante una infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares, como cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; náuseas y vómitos posoperatorios; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, como infarto de miocardio o peritonitis; migraña; aumento de la presión intracraneal; reducción de la presión intracraneal (como el mal de las alturas); analgésicos opioides, como morfina; enfermedad por reflujo gastroesofágico; acidez; comer o beber en exceso; acidez estomacal; indigestión ácida; ardor gástrico/regurgitación; pirosis, como pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por alimentos; y dispepsia.

20 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales incluidos, pero sin limitarse a, síndrome del intestino irritable (SII), trastornos cutáneos como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud, isquemia cerebral como vasoespasmos cerebrales después de una hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y colagenosis como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con la estimulación o supresión inmunitaria como lupus sistémico eritematoso y enfermedades reumáticas como fibrositis; tos; y control del peso corporal, incluida la obesidad.

Más en particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo cardíaco, preeclampsia, nocicepción, dolor, en particular dolor visceral y neuropático, pancreatitis, inflamación neurogénica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos miccionales como la incontinencia urinaria.

35 La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alternaciones del ritmo cardíaco, preeclampsia, nocicepción, dolor, en particular dolor visceral y neuropático, pancreatitis, inflamación neurogénica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos miccionales como la incontinencia urinaria, que comprende administrar a un ser humano que requiera dicha administración una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular de acuerdo con la Fórmula (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas, su forma de *N*-óxido, así como también sus profármacos.

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, o cualquiera de sus subgrupos o combinaciones se pueden formular en formas farmacéuticas diferentes para su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones que se suelen emplear para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, dicho portador puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos, en el caso de preparados líquidos orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más conveniente, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador suele comprender agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar su disolución.
65 Se pueden preparar soluciones inyectables en las cuales el portador comprende, por ejemplo, solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar soluciones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores, agentes de suspensión y análogos adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirse, poco antes de usarlos, en preparados en forma líquida. En las com-

posiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o a un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, dichos aditivos no producen ningún efecto significativamente nocivo sobre la piel. Estos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como un unció dorsal puntual, como un unguento.

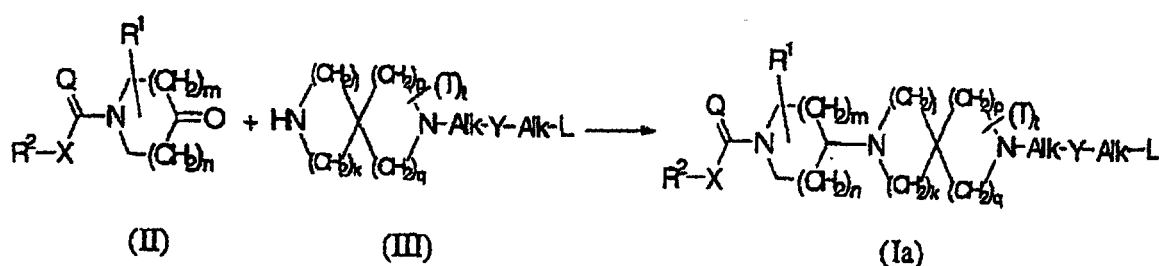
Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas previamente en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma farmacéutica unitaria, como se emplea en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de estas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos comprimidos ranurados o cubiertos), cápsulas, pastillas, polvos empaquetados, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de estos.

Debido a que los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas de NK₁, NK₁/NK₂, NK₁/NK₃ y NK₁/NK₂/NK₃ principalmente activos centralmente y oralmente potentes, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para la administración por vía oral son especialmente convenientes.

20 Síntesis

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente mediante una sucesión de pasos, con cada uno de los cuales estará familiarizado un experto en la materia.

Los compuestos finales de Fórmula (Ia) se preparan convenientemente por *N*-alquilación reductiva de un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto intermedio de Fórmula (III). Dicha *N*-alquilación reductiva se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, diclorometano, etanol o tolueno, o una mezcla de estos, y en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, un borohidruro, p. ej., borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Si se emplea un borohidruro como agente reductor, puede que sea conveniente emplear un agente formador de complejos como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) como se describe en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2552-2554. Emplear dicho agente formador de complejos también puede dar como resultado una mejor proporción *cis/trans* a favor del isómero *trans*. También puede ser conveniente emplear hidrógeno como un agente reductor combinado con un catalizador adecuado como, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. Si se emplea hidrógeno como agente reductor, puede ser conveniente agregar un agente deshidratante a la mezcla de reacción como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Para prevenir la hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción, puede que también sea conveniente agregar un veneno para el catalizador adecuado a la mezcla de reacción, p. ej., tiofeno o quinolina-azufre. Agitar y temperaturas y/o presiones opcionalmente elevadas pueden aumentar la velocidad de la reacción.



En estos y los siguientes preparados, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si fuera necesario, purificar adicionalmente de acuerdo con los métodos generalmente conocidos en la materia como, por ejemplo, extracción, cristalización, recristalización y cromatografía.

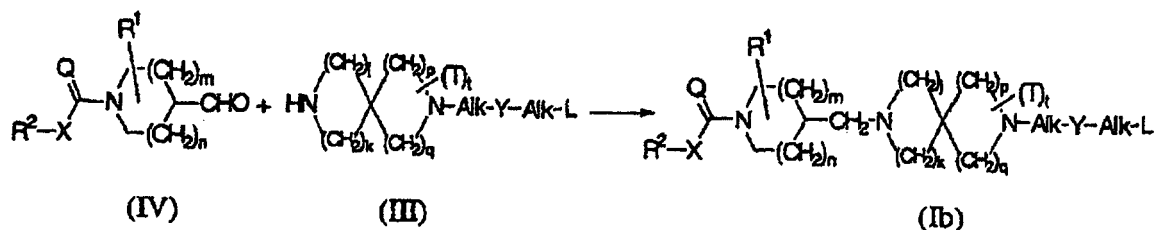
Los compuestos finales de Fórmula (Ib) se preparan convenientemente por *N*-alquilación reductiva de un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con un compuesto intermedio de Fórmula (III). Dicha *N*-alquilación reductiva se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, diclorometano, etanol o tolueno o una mezcla de estos, y en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, un borohidruro, p. ej., borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Si se emplea un borohidruro como agente reductor, puede que sea conveniente emplear un agente formador de complejos como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) como se describe en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2552-2554. También puede ser conveniente emplear hidrógeno como agente reductor combinado con un catalizador adecuado como, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. Si se emplea hidrógeno como agente reductor, puede ser conveniente agregar un agente deshidratante a la mezcla de reacción como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Para prevenir la hidrogenación adicional no deseada de ciertos

grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción, también puede ser conveniente agregar un veneno para el catalizador apropiado a la mezcla de reacción, p. ej., tiofeno o quinolina-azufre. Agitar y temperaturas y/o presiones opcionalmente elevadas pueden aumentar la velocidad de la reacción.

5

10

15



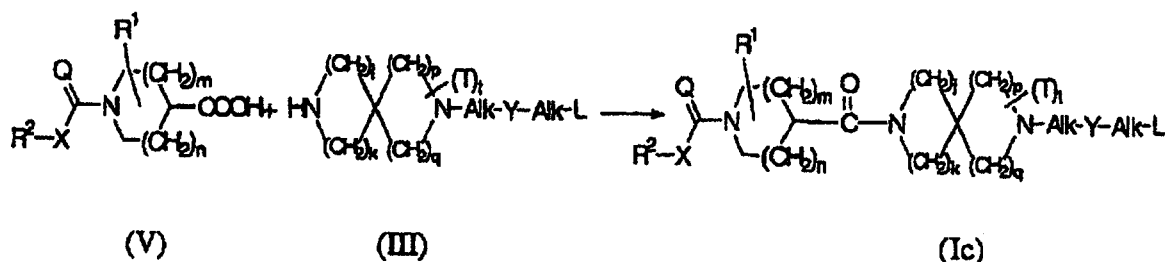
20

25

Los compuestos finales de Fórmula (Ic) se preparan convenientemente haciendo reaccionar un compuesto tipo ácido carboxílico de Fórmula (V) con un compuesto intermedio de Fórmula (III). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina y en presencia de un activador, como, p. ej., DCC (diciclohexilcarbodiimida), CDI (carbonildiimidazol) y EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl). Agitar puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que puede variar de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.

30

35



40

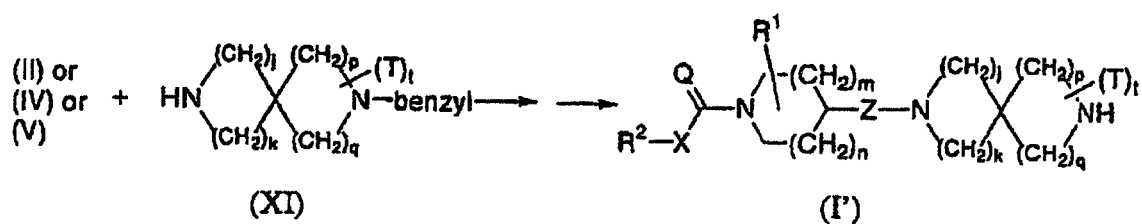
45

50

La preparación de un compuesto final de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic) y de acuerdo con los esquemas de reacción mencionados previamente, en los cuales un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II), (IV) o (V) se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) en la cual el resto Alk-Y-Alk-L es bencilo (Fórmula (XI)), para obtener de este modo un compuesto en el que el resto Alk-Y-Alk-L es bencilo, es especialmente conveniente. Dicho compuesto final es farmacológicamente activo y se puede convertir en un compuesto final de acuerdo con la Fórmula (I') en la cual el resto Alk-Y-Alk-L es hidrógeno por hidrogenación reductiva empleando, p. ej., hidrógeno como agente reductor combinado con un catalizador adecuado como, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. El compuesto final resultante de acuerdo con la invención se puede convertir posteriormente en otros compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) mediante transformaciones conocidas en la materia, p. ej., acilación y alquilación.

55

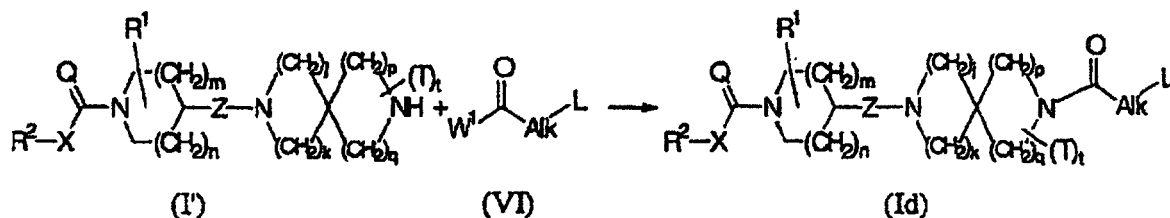
60



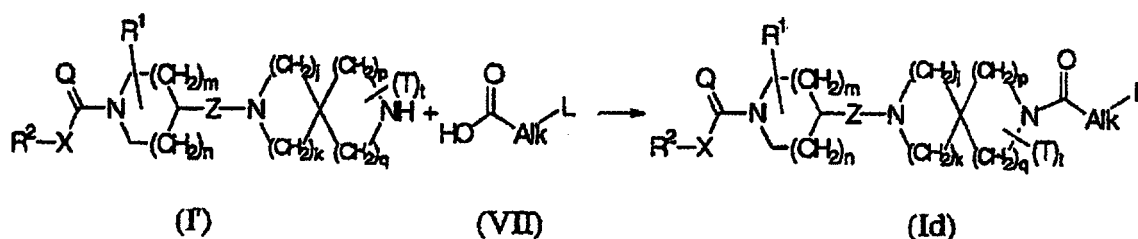
65

En particular, los compuestos finales de Fórmula (Id) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto final de Fórmula (I') con un compuesto intermedio de Fórmula (VI) donde W¹ es un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, un halógeno, p. ej., cloro o bromo, o un grupo saliente sulfonyloxi, p. ej., metanosulfonyloxi o bencenosulfonyloxi. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo

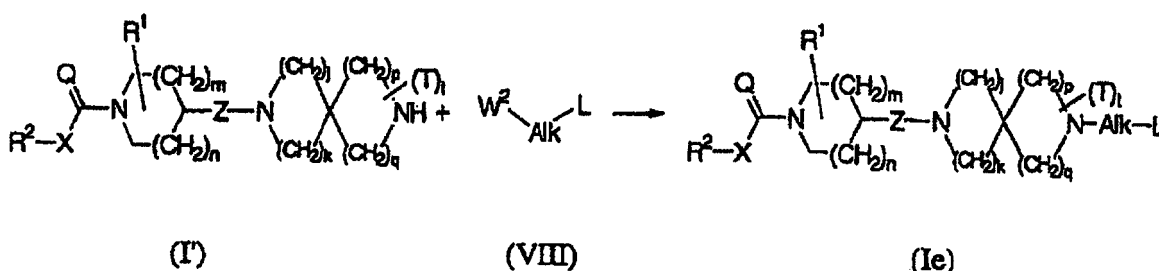
clorado, p. ej., diclorometano o una cetona, p. ej., isobutilcetona metílica, y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina. Agitar puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.



Como alternativa, los compuestos finales de Fórmula (Id) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto final de Fórmula (I') con un ácido carboxílico de Fórmula (VII). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano, en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina y en presencia de un activador como, p. ej., DCC (diciclohexilcarbodiimida), CDI (carbonyldiimidazol) y EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl). Agitar puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.

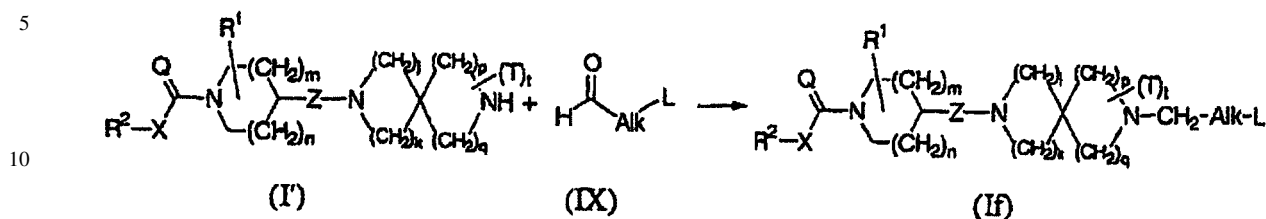


Los compuestos finales de Fórmula (Ie) se pueden preparar por alquilación de un compuesto final de Fórmula (I') con un compuesto de Fórmula (VIII) donde W^2 en la Fórmula (VIII) es un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, un halógeno, p. ej., cloro o bromo, o un grupo saliente sulfoniloxi, p. ej., metanosulfoniloxi o bencenosulfoniloxi. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, p. ej., diclorometano, un alcohol, p. ej., etanol, o una cetona, p. ej., isobutilcetona metílica, y en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o trietilamina. Agitar puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo.



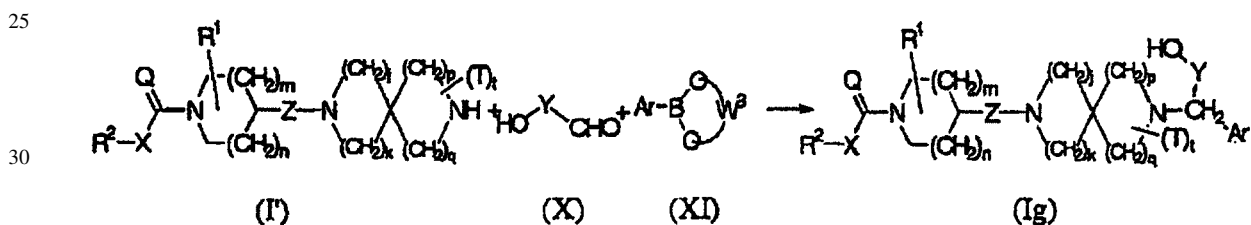
Los compuestos finales de Fórmula (If) se pueden preparar por *N*-alquilación reductiva de un compuesto intermedio de Fórmula (I') con un compuesto intermedio de Fórmula (IX). Dicha *N*-alquilación reductiva se puede llevar a cabo en un disolvente inerte como, por ejemplo, diclorometano, etanol o tolueno, o una mezcla de estos, y en presencia de un agente reductor adecuado como, por ejemplo, un borohidruro, p. ej., borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. Si se emplea un borohidruro como agente reductor, puede ser conveniente emplear un agente formador de complejos como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) como se describe en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2552-2554. También puede ser conveniente emplear hidrógeno como agente reductor combinado con un catalizador adecuado como, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. Si se emplea hidrógeno como agente reductor, puede ser conveniente agregar un agente deshidratante a la mezcla de reacción como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Para prevenir la hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y productos de reacción, también puede ser conveniente agregar un veneno para el catalizador a la mezcla

de reacción, p. ej., tiofeno o quinolina-azufre. Agitar y temperaturas y/o presiones opcionalmente elevadas pueden aumentar la velocidad de la reacción.



15 Los compuestos finales de Fórmula (Ig) se preparan convenientemente mediante una reacción borónica de Mannich como se describe en *Tetrahedron*, 1997, 53, 16463-16470; *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 11798-11799 o *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, 5965-5968 con un compuesto intermedio de Fórmula (I') y compuestos intermedios (X) y (XI) en los cuales Y en la Fórmula (X) es un radical bivalente de fórmula -CH2- o >C(=O) y W³ en la Fórmula (XI) es hidrógeno o una cadena alquilo. Dicha reacción borónica de Mannich se puede hacer reaccionar en forma de una reacción en

20 un único recipiente con un carbohidrato o su dímero de Fórmula (X) y un ácido arilborónico o éster arilborónico de Fórmula (XI) en un disolvente de reacción inerte como, por ejemplo, diclorometano, etanol o 2,2,2-trifluoroetanol, o una mezcla de estos. Agitar puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.



35 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero no limiten, el alcance de la invención.

Parte experimental

40 En lo sucesivo "TA" quiere decir temperatura ambiente, "CDI" quiere decir 1,1'-carbonildiimidazol, "DIPE" quiere decir éter diisopropílico, "MIK" quiere decir cetona isobutil metílica, "BINAP" quiere decir [1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina], "NMP" quiere decir 1-metil-2-pirrolidinona, "Pd₂(dba)₃" quiere decir tris(dibencilidenacetona) dipaladio y "DMF" quiere decir *N,N*-dimetilformamida y "HOBT" quiere decir hidroxibenzotriazol.

Preparación de los compuestos intermedios

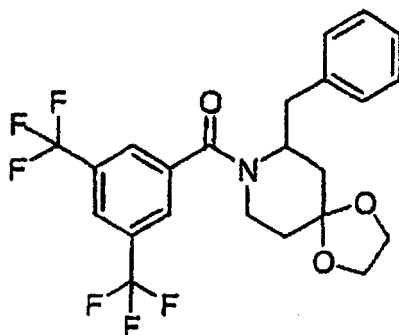
45 Ejemplo A1

a. Preparación del compuesto intermedio 1

50

55

60



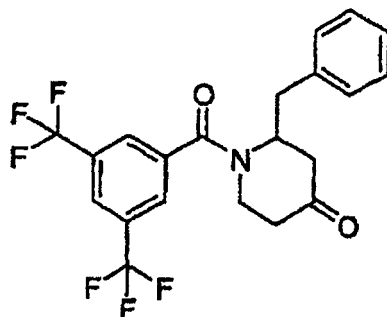
65 Se agrega Et₃N (0.55 mol) a una mezcla agitada de 7-(fenilmetil)-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decano (0.5 mol) en tolueno (1500 ml). Se agregó cloruro de 3,5bis(trifluorometil)benzoilo (0.5 mol) durante un periodo de 1 hora (reacción exotérmica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, posteriormente se dejó reposar durante el fin

ES 2 346 985 T3

de semana y se lavó tres veces con agua (500 ml, 2×250 ml). La capa orgánica se separó, secó y filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 245 g (100%). La cristalización de 2 gramos de esta fracción en éter de petróleo produjo 1 g del compuesto intermedio 1. (50%).

5 b. Preparación del compuesto intermedio 2

10



15

20

25

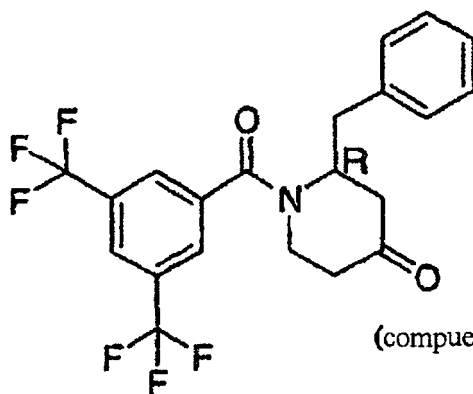
Se agregó HCl cp (300 ml) a una mezcla del compuesto intermedio 1 (0.5 mol) en etanol (300 ml) y H₂O (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. El precipitado se filtró, se molió, se agitó en H₂O, se filtró, lavó con éter de petróleo y se secó. Rendimiento: 192 g del compuesto intermedio 2 ((+ -)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinona) (89.4%) (mezcla de enantiómeros R y S).

c. Preparación del compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 4

30

35

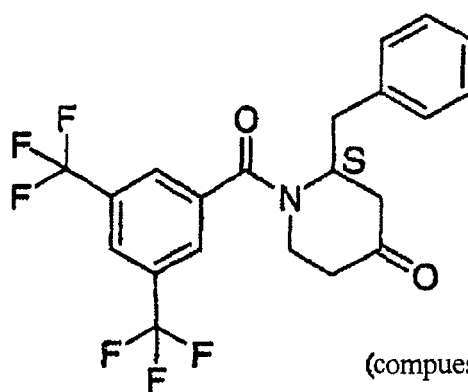
40



45

50

55



60

65

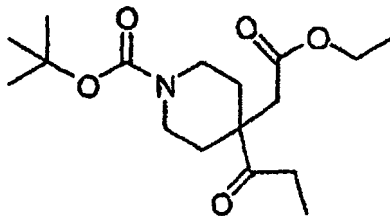
El compuesto intermedio 2 se separó en sus isómeros ópticos por cromatografía en columna quiral en un Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000 Å 20 mm (DAICEL); eluyente: hexano/2-propanol 70/30). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente de cada una. Rendimiento de la fracción 1: 32.6 g del compuesto intermedio 3 (R) y rendimiento de la fracción 2: 30.4 g del compuesto intermedio 4 (S).

ES 2 346 985 T3

Ejemplo A2

a. Preparación del compuesto intermedio 5

5



10

15

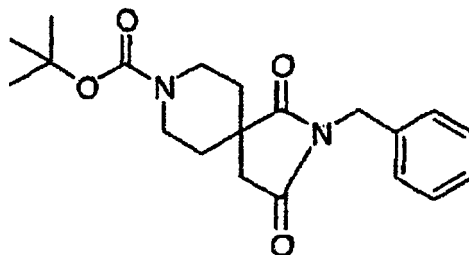
Se agregó *n*BuLi (0.156 mol) a -78°C a una solución de *N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0.156 mol) en THF (250 ml) en una corriente de N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se agregó una solución del éster 4-etílico y 1-(1,1-dimetiletilfco) del ácido 1,4-piperidindicarboxílico (0.141 mol) en THF (150 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . Se agregó una solución de éster etílico del ácido bromoacético (0.212 mol) en THF (50 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, posteriormente se dejó aumentar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 80/20 de ciclohexano/EtOAc; $15\text{-}35\ \mu\text{m}$). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 18 g del compuesto intermedio 5 (19%).

20

25

b. Preparación del compuesto intermedio 6

30



35

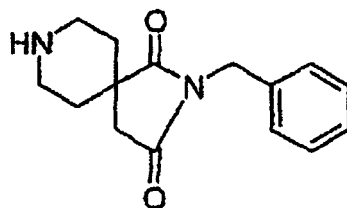
40

Una mezcla de un compuesto intermedio 5 (0.052 mol) y bencilamina (0.52 mol) se agitó en un recipiente sellado a 160°C durante 18 horas, se vertió sobre H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con HCl 3N, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 60/40 de ciclohexano/EtOAc; $35\text{-}70\ \mu\text{m}$). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2.6 g del compuesto intermedio 6 (14%).

45

c. Preparación del compuesto intermedio 7

55



60

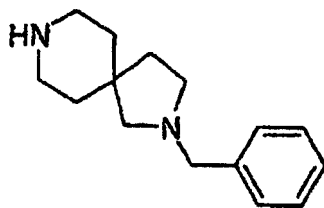
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 6 (0.0072 mol) en *i*PrOH/ HCl 6N (20 ml) y *i*PrOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas, se vertió sobre agua helada, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1.3 g del compuesto intermedio 7 (68%).

65

ES 2 346 985 T3

d. Preparación del compuesto intermedio 8

5



10

15

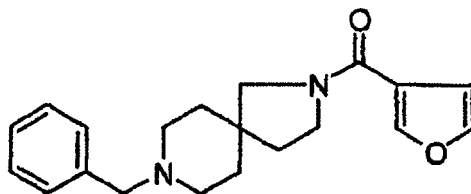
Se agregó LiAlH_4 (0.029 mol) en porciones a 5°C a THF (10 ml) en una corriente de N_2 . Se agregó el compuesto intermedio 7 (0.0048 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron H_2O y hielo. La mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con HCl 3N, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.75 g del compuesto intermedio 8 (68%).

Ejemplo A3

20

a. Preparación del compuesto intermedio 9

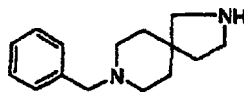
25



30

Se agregó EDCI (0.0062 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de

35

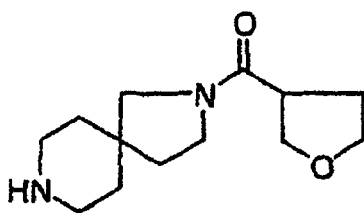


40

(0.0052 mol) (preparado de acuerdo con los principios de WO2001/030780, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia), ácido 3-furancarboxílico (0.0062 mol), HOBT (0.0062 mol) y Et_3N (0.0052 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1.7 g del compuesto intermedio 9 (100%).

b. Preparación del compuesto intermedio 10 y 11

45

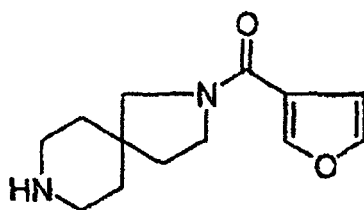


(compuesto intermedio 10)

50

55

60



(compuesto intermedio 11)

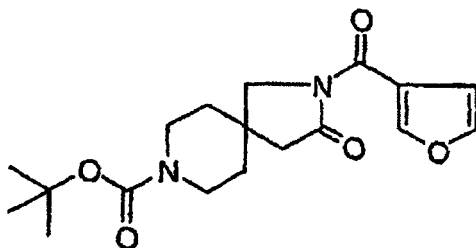
65

ES 2 346 985 T3

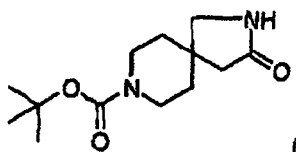
Se hidrogenó una mezcla del compuesto intermedio 9 (preparado de acuerdo con A3.a) (0.0052 mol) y Pd/C al 10% (0.3 g) en metanol (10 ml) a 50°C durante la noche a una presión de 5 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó. El residuo (1.2 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: de 80/20/2 a 60/40/4 de CH₂Cl₂/CH₃OH/-NH₄OH; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.38 g del compuesto intermedio 11 (32%) y 0.29 g del compuesto intermedio 10 (25%).

Ejemplo A4

10 a. Preparación del compuesto intermedio 13

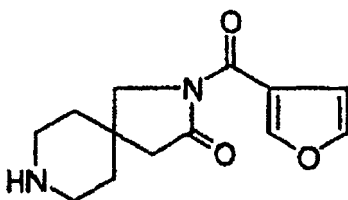


Se agregó NaH al 60% (0.0495 mol) a 0°C a una solución de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 3-oxo-2,8-diazaespiro [4.5]decano-8-carboxílico



(preparado de acuerdo con los principios de *J. Med. Chem.* 38, 3772-3779 (1995), cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia) (0.033 mol) en THF (60 ml) en una corriente de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Se agregó una solución de cloruro de 3-furancarboxilato (0.0368 mol) en THF (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 12 g del compuesto intermedio 13 (100%).

45 b. Preparación del compuesto intermedio 14



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 13 (preparado de acuerdo con A4.a) (0.033 mol) en iPrOH/HCl 6N (100 ml) e iPrOH (50 ml) a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre hielo, se basificó K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6.4 g del compuesto intermedio 14 (94%).

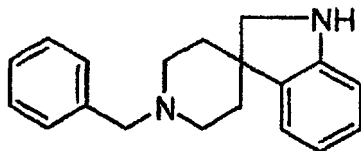
ES 2 346 985 T3

Ejemplo A5

a. Preparación del compuesto intermedio 15

5

10



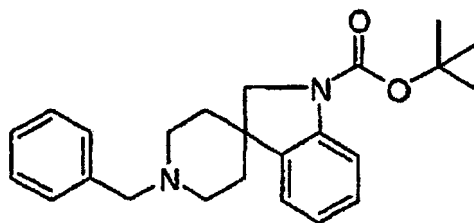
15

Se agregó CF_3COOH (16.8 ml; 5 eq) a temperatura ambiente a una solución de fenil hidrazina (3.2 ml; 1.1 eq) en tolueno/ CH_3CN (49/1) (50 ml). La mezcla se calentó a 35°C . Se agregó lentamente una solución de 1-(fenilmetil)-4-piperidincarboxaldehído (6 g; 0.03 mol) en tolueno/ CH_3CN (49/1) (10 ml). La mezcla se calentó a 35°C durante la noche, posteriormente se enfrió hasta -10°C . Se agregó metanol (7 ml), posteriormente NaBH_4 (1.7 g; 1.5 eq) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NH_4OH al 10%, la mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo (10 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (75 g de SiO_2 , 35-70 μm ; eluyente: 98/2 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Rendimiento: 3.3 g del compuesto intermedio 15 (40%).

25

b. Preparación del compuesto intermedio 16

30



35

40

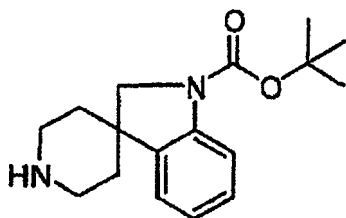
Se agregó éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (1 eq) en porciones a una solución del compuesto intermedio 15 (preparado de acuerdo con A5.a) (3.2 g; 0.011 mol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 5°C en corriente de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 : 75 g, 35-70 μm ; eluyente: 99/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) Rendimiento: 2.5 g del compuesto intermedio 16 (57%).

45

c. Preparación del compuesto intermedio 17

50

55



60

Una mezcla del compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A5.b) (2.5 g; 0.007 mol) y Pd/C (0.5 g) en etanol (25 ml) se hidrogenó a 60°C a una presión de 5 bar durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y se concentró. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 : 75 g, 35-70 μm ; eluyente: 99/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Rendimiento: 1.5 g del compuesto intermedio 17 (78%).

65

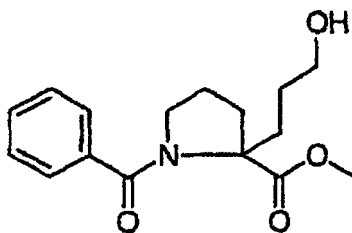
ES 2 346 985 T3

Ejemplo A6

a. Preparación del compuesto intermedio 18

5

10



15

20

25

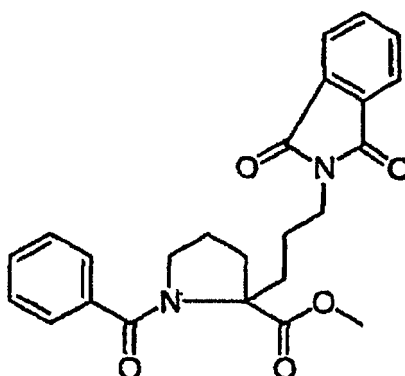
Se agregó BH_3 en THF 1M (34.5 ml) lentamente a una mezcla de éster metílico de 1-benzoil-2-(2-propenil) prolina (0.053 mol) (preparado de acuerdo con los principios de *Heterocycles* (1994), 37(1), 245-8, cuyo contenido se incorpora a la presente) 0 en THF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó BH_3 en THF 1M (34.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron H_2O (9 ml), seguida de H_2O_2 al 35% en H_2O (0.037 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron H_2O y NaCl . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (20 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: de 95/5/0.1 a 90/10/0.1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6.5 g del compuesto intermedio 18 (31%).

b. Preparación del compuesto intermedio 19

30

35

40



45

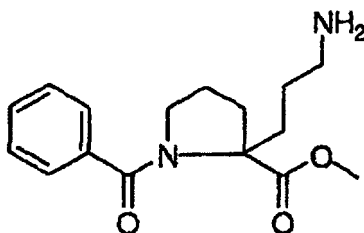
50

Se agregó DIAD (0.033 mol) a 5°C a una mezcla del compuesto intermedio 18 (0.022 mol), ftalimida (0.033 mol) y tributilfosfina (0.033 mol) en THF (100 ml) en una corriente de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (24 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 50/50 de ciclohexano/EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 7.9 g del compuesto intermedio 19 (86%).

c. Preparación del compuesto intermedio 20

55

60



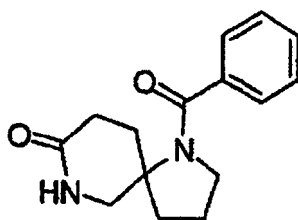
65

Se agitó y se calentó a reflujo una mezcla del compuesto intermedio 19 (0.019 mol) e hidrazina (0.037 mol) en EtOH (100 ml) durante 2 horas. Se agregó H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3.3 g del compuesto intermedio 20 (60%).

d. Preparación del compuesto intermedio 21

5

10



15

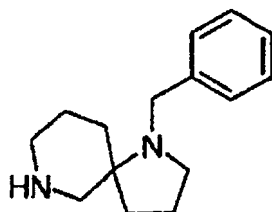
Se agitó y se calentó a reflujo una mezcla del compuesto intermedio 21 (0.011 mol) y Et_3N (0.011 mol) y tolueno (20 ml) durante un fin de semana, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 2 g (69%) del compuesto intermedio 21.

20

e. Preparación del compuesto intermedio 22

25

30



35

40

El compuesto intermedio 21 (0.0077 mol) se agregó en porciones a temperatura ambiente a una solución de LiAlH_4 (0.046 mol) en THF (20 ml) en una corriente de N_2 . La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se agregó H_2O gota a gota a 5°C . La mezcla se filtró a través de celita y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1.8 g del compuesto intermedio 22 (100%).

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

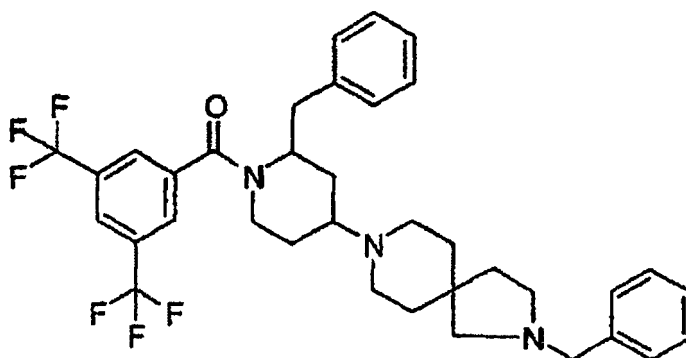
45

a. Preparación de los compuestos finales 1 y 2

50

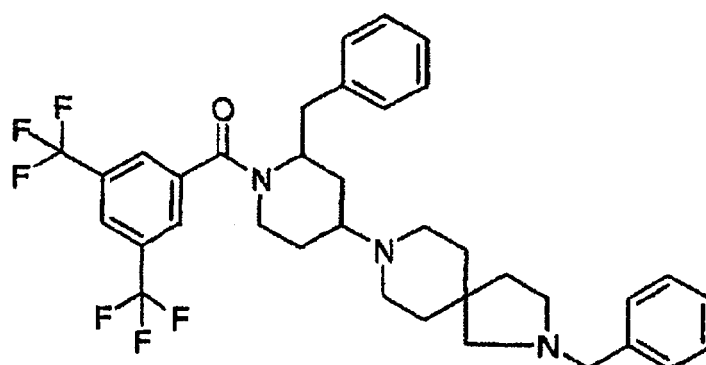
55

60



65

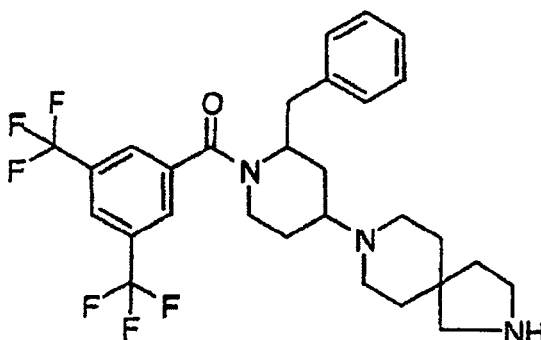
2R-trans
compuesto final 1



**2R-cis
compuesto final 2**

Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0.0046 mol), compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A2.d) (0.0051 mol), $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.00506 mol) y Pd/C (0.5 g) en metanol (20 ml) y tiofeno (0.1 ml de una solución al 10% en EtOH) se hidrogenó a 50°C durante 48 horas a una presión de 5 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en K_2CO_3 (10%) y CH_2Cl_2 , y se filtró a través de celita. La celita se lavó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 95/5/0.1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.8 g del compuesto final 2 (37%) y 0.65 g del compuesto final 1 (22%).

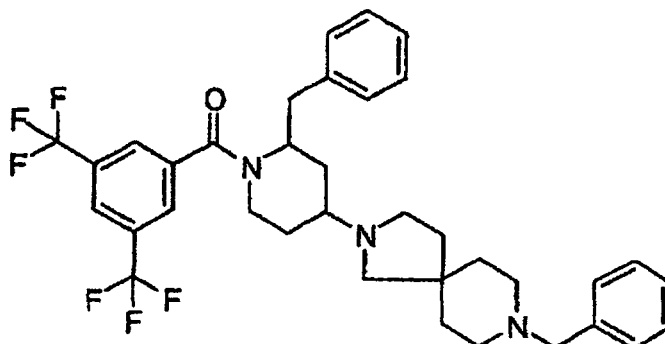
b. Preparación del compuesto final 3



Una mezcla del compuesto final 2 (0.001 mol) y Pd/C (0.3 g) en metanol (8 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche a una presión de 3 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0.5 g del compuesto final 3 (89%).

Ejemplo B2

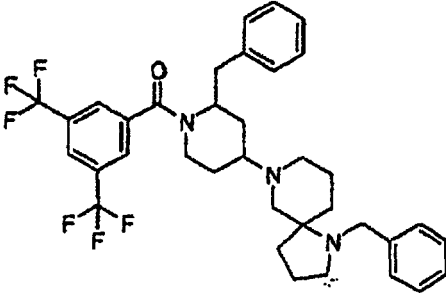
a. Preparación del compuesto final 4



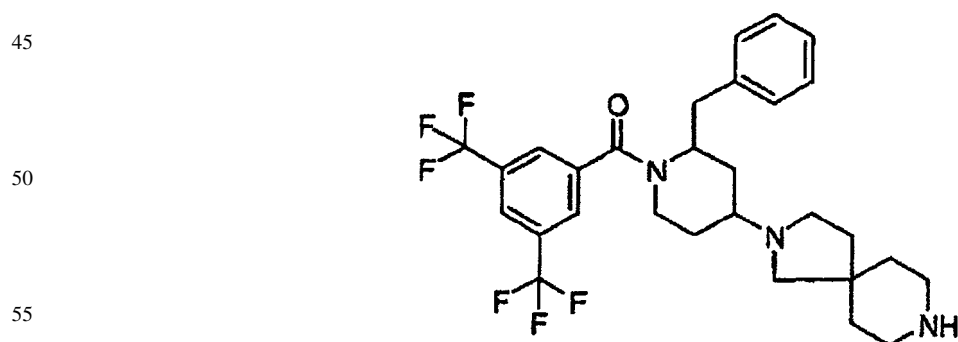
ES 2 346 985 T3

Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0.013 mol), 8-fenilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (0.014 mol), $Ti(OiPr)_4$ (0.014 mol) y Pd/C (1 g) en tiofeno (0.3 ml de una solución al 10% en EtOH) y metanol (40 ml) se hidrogenó a 50°C durante 12 horas a una presión de 3 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El residuo se disolvió en K_2CO_3 (10%) y CH_2Cl_2 , se filtró a través de celita. La celita se lavó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. *El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 92/8/0.5 de $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$; 15-35 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1 g del compuesto final 4 (12%).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. La purificación de este compuesto se indica por separado partiendo de *:

<p>15 20 25 30 35</p>	<p>Compuesto 42</p> <p>El residuo (4.7 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: de 99/1/0.1 a 95/5/0.2 de $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$; 15-40 μm). Se recogieron cinco fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1 g del compuesto final 42.</p>	 <p style="text-align: center;">Compuesto 42</p>
---------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

40 b. Preparación del compuesto final 5



60 Se agregó Pd/C al 10% (0.1 g) a una mezcla del compuesto final 4 (preparado de acuerdo con B2.a) (0.0016 mol) en metanol (10 ml) en una corriente de N_2 . La mezcla se hidrogenó a 50°C durante la noche a una presión de 4 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0.7 g del compuesto final 5 (80%).

65

ES 2 346 985 T3

Ejemplo B3

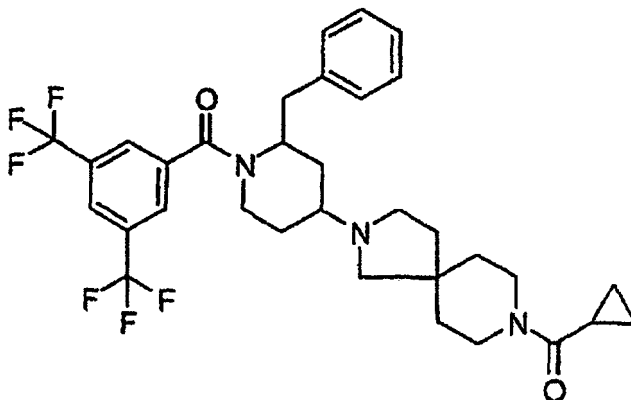
Preparación del compuesto final 6

5

10

15

20



25

30

Se agregó EDCI (0.0009 mol) en porciones a una mezcla del compuesto final 5 (preparado de acuerdo con B2.b) (0.0006 mol), ácido ciclopropanocarboxílico (0.0009 mol), HOBT (0.0009 mol) y Et₃N (0.0009 mol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. * El residuo (0.47 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 95/5/0.1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó para obtener 0.28 g. Esta fracción se disolvió en DIPE. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 0.242 g del compuesto final 6 (65%) (punto de fusión: 160°C.).

35

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior. La purificación de este compuesto se indica por separado partiendo de *:

40

45

50

55

60

<p>Compuesto 48</p>	<p>El residuo (0.4 g) se purificó por cromatografía en columna de kromasil (gradiente del eluyente: de 100/0 a 95/5 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.1 g del compuesto final 48.</p>	<p style="text-align: center;">Compuesto 48</p>
----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

65

Ejemplo B4

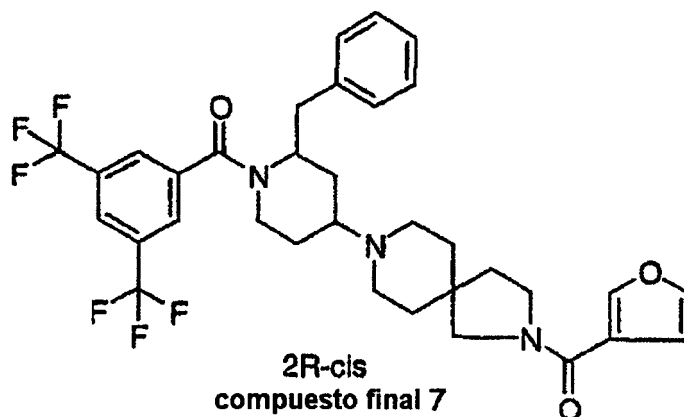
Preparación de los compuestos finales 7 y 8

5

10

15

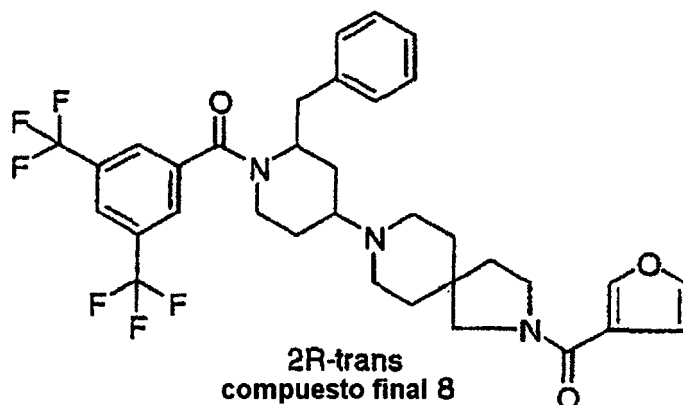
20



25

30

35



40

45

Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0.0016 mol), compuesto intermedio 11 (preparado de acuerdo con A3.b) (0.0016 mol) and $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.0027 mol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó a 50°C durante la noche. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.0027 mol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y 30 minutos. Se agregó H_2O . La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 97/3/0.3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.349 g de la fracción 1 (35%) y 0.059 g del compuesto final 8. La fracción 1 se disolvió en 2-propanona y se convirtió en la sal del ácido etanodioico. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 0.324 g del compuesto final 7.

50

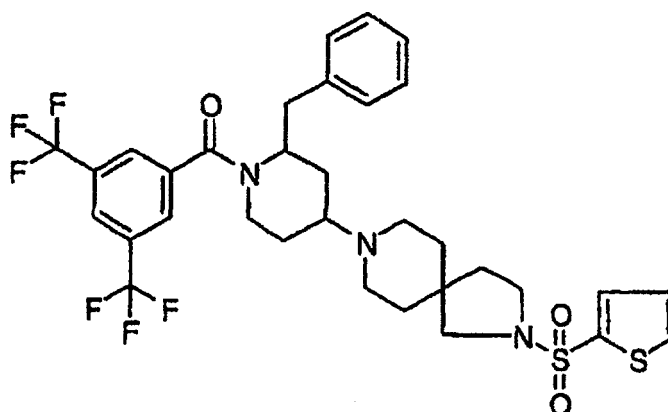
Ejemplo B5

Preparación del compuesto final 9

55

60

65

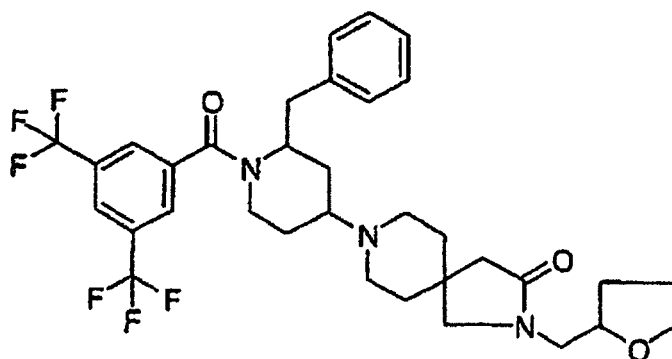


ES 2 346 985 T3

Se agregó cloruro de 2-tiofenosulfonilo (0.0018 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto final 3 (preparada de acuerdo con B1.b)) (0.0015 mol) y Et₃N (0.0018 mol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 98/2/0.2 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0.65 g del compuesto final 9 (65%).

Ejemplo B6

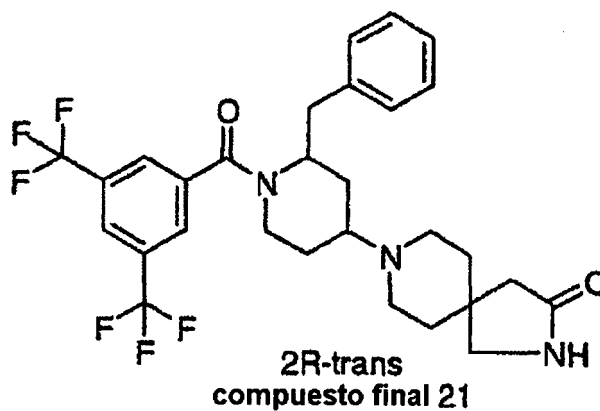
Preparación del compuesto final 25

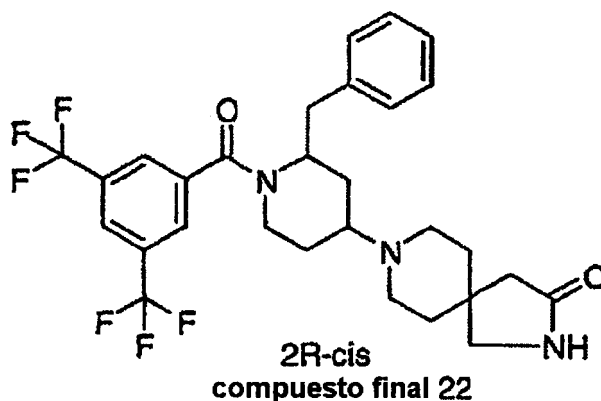


Una mezcla del compuesto final 27 (remítase a la Tabla 3) (0.0035 mol) y Pd/C (0.6 g) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche a una presión de 5 bar, posteriormente se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 96/4/0.5 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1.7 g del compuesto final 25 (74%).

Ejemplo B7

Preparación de los compuestos finales 21 y 22

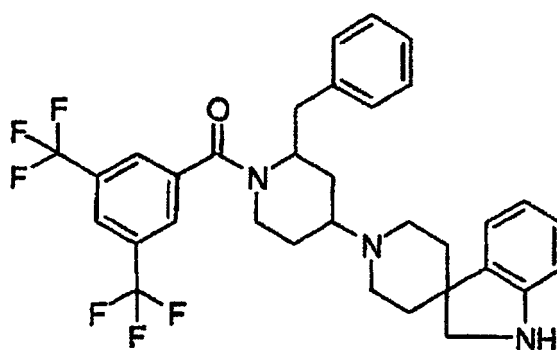




20 Una mezcla del compuesto intermedio 3 (preparado de acuerdo con A1.c) (0.0258 mol), compuesto intermedio
 14 (preparado de acuerdo con A4.b) (0.025 mol), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.0268 mol) y Pd/C (1.1 g) en tiofeno (0.3 ml de una
 solución al 10% en EtOH) en metanol (100 ml) se hidrogenó a 50°C durante la noche a una presión de 5 bar du-
 rante 60 horas, posteriormente se filtró a través de celita. La celita se lavó con CH_3OH . El filtrado se evaporó. El
 residuo se disolvió en K_2CO_3 (10%) y CH_2Cl_2 . La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con CH_2Cl_2 . El fil-
 25 trado se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El
 residuo (14.4 g) se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de eluyente: de 95/5/10.5 a
 93/7/0.5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimien-
 to: 11.7 g de la fracción A, 0.3 g del compuesto final 22 y 0.4 g de la fracción B. La fracción B se cristalizó en
 30 CH_3CN /éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 0.276 g del compuesto final 21 (punto de fusión:
 152°C.).

Ejemplo B8

35 *Preparación del compuesto final 36*



55 Una mezcla del compuesto final 38 (remítase a la Tabla 4; preparado de acuerdo con B7 con el compuesto interme-
 dio 17 (preparado de acuerdo con A5.c)) (0.002 mol) en HCl/iPrOH (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante
 4 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0.9 g del compuesto final 36 (85%).

60 Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores.

65

TABLA 1

5

10

15

20

25

30

35

40

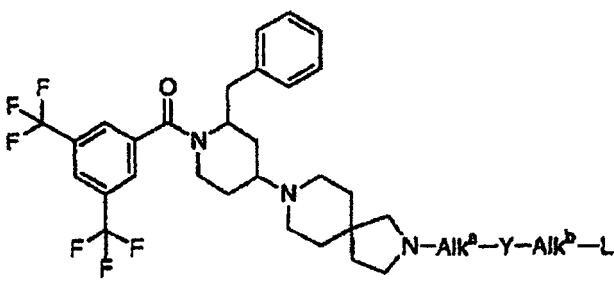
45












50

55

60

65



Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereodescriptores
10*	B1.b	ec	ec	ec	H	2R-cis
3*	B1.b	ec	ec	ec	H	2R-trans
2*	B1.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
1*	B1.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
11	B4	ec	C=O	ec		2R-cis
8	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
7	B4	ec	C=O	ec		2R-trans; .oxalato
12	B3	ec	C=O	ec		2R-cis
13	B3	ec	C=O	ec		2R-trans
14	B5	ec		ec		2R-cis
9	B5	ec		ec		2R-trans

ec = enlace covalente

Los compuestos indicados con un asterisco "*" son ejemplos de referencia.

TABLA 2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereodescriptores
5*	B2.b	ec	ec	ec	H	2R-trans
18*	B2.b	ec	ec	ec	H	2R-cis
6	B3	ec	C=O	ec		2R-trans
15	B3	ec	C=O	ec		2R-cis
4*	B2.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
17*	B2.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
16	B3	ec	C=O	ec		2R-trans
19	B3	ec	C=O	ec		2R-cis
20	B3	ec	C=O	ec		2R-cis

ec = enlace covalente

55 Los compuestos indicados con un asterisco "*" son ejemplos de referencia.

60

65

TABLA 3

5

10

15

20

Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Esteredescriptores
21*	B7	cb	ec	ec	H	2R-trans
22*	B8	cb	ec	ec	H	2R-cis
23*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
24*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
25*	B6	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
26*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
27*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
29*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans

25

30

35

40

45

50


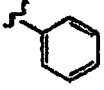
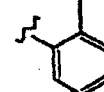
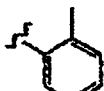
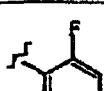
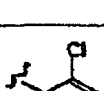
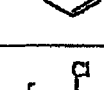
55

60

65

ES 2 346 985 T3

TABLA 3 (continuación)

Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereodescriptores
30*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
31*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
28*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
32*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
33*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
34*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
35*	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis

ec = enlace covalente

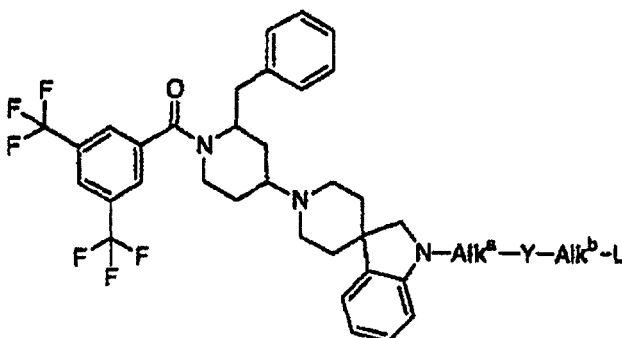
Los compuestos indicados con un asterisco "*" son ejemplos de referencia.

TABLA 4




5

10

15



20

Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereodescriptores
36*	B8	ec	ec	ec	H	2R-trans
37	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
38	B8	cb	C=O	cb		2R-trans
39	B8	ec		ec	-CH ₃	2R-trans

35

ec = enlace covalente

Los compuestos indicados con un asterisco "*" son ejemplos de referencia.

TABLA 5

5

10

15

20

Comp. N.º	Exp. N.º	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereodescriptores
40*	B2.b	ec	ec	ec	H	2R-cis
41*	B2.b	ec	ec	ec	H	2R-trans
43*	B2.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
42*	B2.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
44	B3	ec	C=O	ec		2R-cis(A)
45	B3	ec	C=O	ec		2R-cis(B)
46	B3	ec	C=O	ec		2R-trans
47	B3	ec	C=O	ec		2R-cis(B)
48	B3	ec	C=O	ec		2R-trans

25

30

35

40

45

50

55

ec = enlace covalente

Los compuestos indicados con un asterisco "*" son ejemplos de referencia.

60

65

ES 2 346 985 T3

C. Datos analíticos

Se registraron los puntos de fusión o los datos de LCMS para varios compuestos.

5

1. Puntos de fusión

Cuando fue posible, se obtuvieron puntos (o rangos) de fusión con una Leica VMHB Koffler bank. Los puntos de fusión no están corregidos.

10

TABLA 6

Puntos de fusión para los compuestos seleccionados

15

Compuesto N.º	Resultado (°C)
6	160
7	92
19	160
20	140
27	194
30	170
33	183
37	120

20

25

30

2. Condiciones LCMS

35

El gradiente HPLC fue suministrado por un sistema Waters Alliance HT 2795 (Waters, Milford, MA) a temperatura ambiente. El flujo de la columna se dividió en un detector de fotodiodos Waters 996 (PDA) y un espectrómetro de masas Waters-LCT con una fuente de ionización por electronebulización que operaba en modo de ionización positivo. La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Kromasil C18 (5 µm, 4.6×150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 6.5 mM + ácido fórmico al 0.2%; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para emplear unas condiciones de gradiente de un 60% de A y un 40% de B durante 1 min hasta un 100% de B en 4 min, de un 100% de B durante 5 min a un 60% de A y un 40% de B en 3 min, y reequilibrar con un 60% de A y 40% B durante 3 min).

40

45

Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 100 a 900 en 1 s empleando un tiempo de espera de 0.1 s. El voltaje capilar de la aguja era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizante. El voltaje del cono era de 20 V para el modo de ionización positivo. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

50

TABLA 7

Pico del ión molecular en LCMS y tiempo de retención para los compuestos seleccionados

55

Compuesto N.º	LCMS MS(MH+)	Tiempo de retención (min)
4	644	2.8

60

65

ES 2 346 985 T3

Compuesto N.º	LCMS MS(MH+)	Tiempo de retención (min)
6	622	4.3
7	648	4.6
8	648	4.5
9	700	5.1
11	652	4.2
12	692	5.1
13	692	9.4
14	700	5.1
15	622	4.5
16	648	4.5
19	648	4.6
20	692	5.0
21	568	3.9
22	568	3.9
23	622	4.4
24	622	4.4
25	652	4.1
26	648	4.5
27	648	4.6
28	672	4.8
29	664	4.7
30	664	4.8
32	672	5.0
33	676	4.9
34	692	4.8
35	692	<5
37	670	<5
39	680	5.2
42	644	5.73
44	622	5.51
45	622	5.46

Compuesto N.º	LCMS MS(MH+)	Tiempo de retención (min)
46	622	5.43
47	648	5.31
48	648	5.24

D. Ejemplo farmacológico

Ejemplo D.1

15 Experimento de unión para receptores h-NK₁, h-NK₂ y h-NK₃

Los compuestos de acuerdo con la invención se investigaron para determinar su interacción con varios receptores neurotransmisores, canales iónicos y sitios de unión de transportadores empleando la técnica de unión a radioligandos. Se incubaron membranas procedentes de homogenatos tisulares o de células, que expresaban el receptor o el transportador de interés, con una sustancia marcada radioactivamente (³H)- o [¹²⁵I]-ligando para marcar un receptor particular. La unión específica al receptor del radioligando se diferenció del marcado de membrana no específico inhibiendo selectivamente el marcado del receptor con un fármaco no marcado (el blanco), que se sabe compite con el radioligando por la unión a los sitios del receptor. Tras la incubación, se recogieron las membranas marcadas y se aclararon con tampón frío en exceso para eliminar la radioactividad que no sea debida a la unión por filtración rápida con succión. La radioactividad unida a la membrana se contó en un contador de centelleo y los resultados se expresaron en recuento por minuto (cpm).

Los compuestos se disolvieron en DMSO y se analizaron en 10 concentraciones que variaron de 10¹⁰ a 10⁻⁵ M.

Se evaluó la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para desplazar [³H]-sustancia P de los receptores h-NK₁ humanos clonados expresados en células CHO, para desplazar [³H]-SR-48968 de los receptores h-NK₂ humanos clonados expresados en células Sf9 y para desplazar [³H]-SR-142801 de receptores h-NK₃ humanos clonados expresados en células CHO.

Los valores de unión al receptor (pCI₅₀) para h-NK₁ varían para todos los compuestos de acuerdo con la invención de 10 a 6.

Ejemplo D.2

40 Transducción de señales (TS)

Este test evalúa la actividad antagonista funcional de NK₁ *in vitro*. Para medir las concentraciones de Ca⁺⁺ intracelular, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos (paredes negras/fondo transparente) de Costar durante 2 días hasta que alcanzaron la confluencia. Se agregaron a las células: Fluo3 2 μM en DMEM que contenía un 0.1% de BSA y probenecid 2.5 μM durante 1 h a 37°C. Se lavaron 3× con un tampón de Krebs (NaCl 140 mM, MgCl₂ 1 mM × 6H₂O, KCl 5 mM, glucosa 10 mM, HEPES 5 mM; CaCl₂ 1.25 mM; pH 7.4) que contenían probenecid 2.5 mM y 0.1% de BSA (tampón de Ca⁺⁺). Las células se preincubaron con un rango de concentración de antagonistas durante 20 min a TA y se midieron señales de Ca⁺⁺ después de agregar los agonistas en un lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR de Molecular Devices, Crawley, Inglaterra). El pico de Ca⁺⁺ transitorio se consideró como la señal relevante y los valores medios de los pocillos correspondientes se analizaron como se describe a continuación.

Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas se analizaron mediante un ajuste computarizado, empleando el programa GraphPad. El valor de CE₅₀ de un compuesto es la dosis eficaz que presenta un 50% de efecto máximo. Para las curvas medias, la respuesta al agonista con mayor potencia se normalizó al 100%. Para respuestas antagonistas, el valor de CI₅₀ se calculó empleando una regresión no lineal.

Los datos de pCI₅₀ para el ensayo de transducción de señales para una selección representativa de compuestos se presentan en la Tabla 8. La última columna indica (sin que sea limitante) para qué acción los compuestos pueden ser más adecuados. Por supuesto, al no haberse determinado datos para algunos receptores de neurocininas, es obvio que puede atribuirse otro uso adecuado a estos compuestos.

TABLA 8

Datos farmacológicos para la transducción de señales para los compuestos seleccionados

Comp. N.º	pCI ₅₀ NK ₁	pCI ₅₀ NK ₂	pCI ₅₀ NK ₃	Adecuado para
21	6.46	<5	<5	NK ₁

ES 2 346 985 T3

Comp. N.º	pCI ₅₀ NK ₁	pCI ₅₀ NK ₂	pCI ₅₀ NK ₃	Adecuado para
14	6.51	<5	<5	NK ₁
37	6.52	<5	5.17	NK ₁
11	6.55	<5	5.16	NK ₁
32	6.57	4.98	5.08	NK ₁
9	6.63	5.02	<5	NK ₁
48	6.63	5.44	<5	NK ₁
33	6.72	5.02	5.04	NK ₁
35	6.74	5.04	5.02	NK ₁
7	6.75	5.12	5.48	NK ₁
28	6.84	5.12	4.99	NK ₁
39	6.87	<5	<5	NK ₁
29	6.99	5.28	<5	NK ₁
13	7.12	5.29	5.37	NK ₁
34	7.16	5.35	<5	NK ₁
23	7.16	5.36	<5	NK ₁
6	7.27	n.d.	<5	NK ₁
26	7.27	5.40	<5	NK ₁
25	7.50	5.26	5.16	NK ₁
30	6.52	6.09	<5	NK ₁ /NK ₂
46	6.69	5.69	5.0	NK ₁ /NK ₂
24	6.90	5.69	5.28	NK ₁ /NK ₂
27	6.93	5.72	5.09	NK ₁ /FIK ₂
31	7.14	5.65	4.96	NK ₁ /NK ₂
8	6.93	<5	6.01	NK ₁ /NK ₃
16	7.15	5.65	5.68	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
(n.d. = no determinado)				

ES 2 346 985 T3

E. Ejemplos de composiciones

“Principio activo” (P.A.), como se emplea en estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de N-óxido.

Ejemplo E.1

Gotas orales

Se disolvieron 500 gramos del P.A. en 0.5 l de ácido 2-hidroxiopropanoico y 1.5 l del polietilenglicol a 60-80°C. Después de enfriar hasta 30-40°C, se agregaron 35 l de polietilenglicol y la mezcla se agitó concienzudamente. Posteriormente, se agregó una solución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2.5 l de agua purificada y mientras se agitaba se agregaron 2.5 l de sabor a cacao y polietilenglicol c.s.p. hasta un volumen de 50 l, para obtener una solución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de P.A. La solución resultante se introdujo en recipientes adecuados.

Ejemplo E.2

Solución oral

Se disolvieron 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada hirviendo. En 3 l de esta solución se disolvieron primero 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxiбутanedioico y posteriormente 20 gramos del P.A. Esta última solución se combinó con la parte restante de la primera solución y se agregaron 12 l de 1,2,3-propanetriol y 3 l de solución de sorbitol al 70%. Se disolvieron 40 gramos de sacarina sódica en 0.5 l de agua y 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella espinosa. Esta última solución se combinó con la primera, se agregó agua c.s.p. hasta un volumen de 20 l, para obtener una solución oral que comprendía 5 mg del principio activo por cucharada de café (5 ml). La solución resultante se introdujo en recipientes adecuados.

Ejemplo E.3

Comprimidos con recubrimiento pelicular

Preparación del núcleo del comprimido

Una mezcla de 100 gramos del P.A., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón se mezcló concienzudamente y posteriormente se humidificó con una solución de 5 gramos de dodecilsulfato sódico y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmeda se tamizó, se secó y se volvió a tamizar. Posteriormente, se agregaron 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcló concienzudamente y se comprimó en forma de comprimidos, para obtener 10 000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

A una solución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se agregó una solución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Posteriormente, se agregaron 75 ml de diclorometano y 2.5 ml de 1,2,3-propanetriol. Se fundieron 10 gramos de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Esta última solución se agregó a la primera, y posteriormente se agregaron 2.5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de una suspensión coloreada concentrada, y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de los comprimidos se cubrieron con la mezcla obtenida de esta forma en un equipo de recubrimiento.

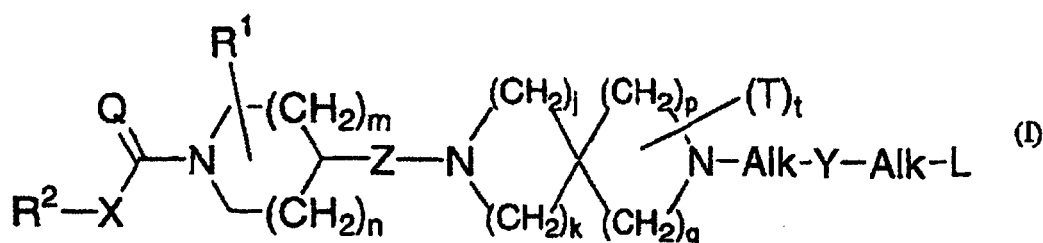
Ejemplo E.4

Solución inyectable

Se disolvieron 1.8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0.2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0.5 l de agua hirviendo para inyecciones. Después de enfriar hasta aproximadamente 50°C, se agregaron 4 gramos de ácido láctico, 0.05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del P.A. con agitación. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se suplementó con agua para inyecciones c.s.p. 1 l, para obtener una solución que comprendía 4 mg/ml de P.A. La solución se esterilizó por filtración y se introdujo en recipientes estériles.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula general (I),



20 sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus formas estereoquímicamente isoméricas y su forma de *N*-óxido, donde:

25 R² es Ar²;

X es un enlace covalente;

Q es O;

30 R¹ es alquil-Ar¹;

n es un número entero, igual a 1;

m es un número entero, igual a 1;

35 Z es un enlace covalente;

40 j, k, p, q son números enteros, independientemente unos de otros, iguales a 1 ó 2; siempre que (j+k) y (p+q) sean cada uno igual a 3 ó 4 y siempre que cuando (j+k) sea igual a 3, entonces (p+q) sea igual a 4; o cuando (j+k) sea igual a 4, entonces (p+q) sea igual a 3;

dos radicales T adyacentes se pueden juntar para formar un radical de fórmula =CH-CH=CH-CH=; y t es un número entero, igual a 0 ó 2;

45 cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarburo lineal bivalente saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

Y es un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-;

50 L se selecciona del grupo conformado por alquilo, alquiloxi, Ar³ y Het²;

Ar¹ es fenilo;

Ar² es fenilo sustituido con 2 radicales alquilo;

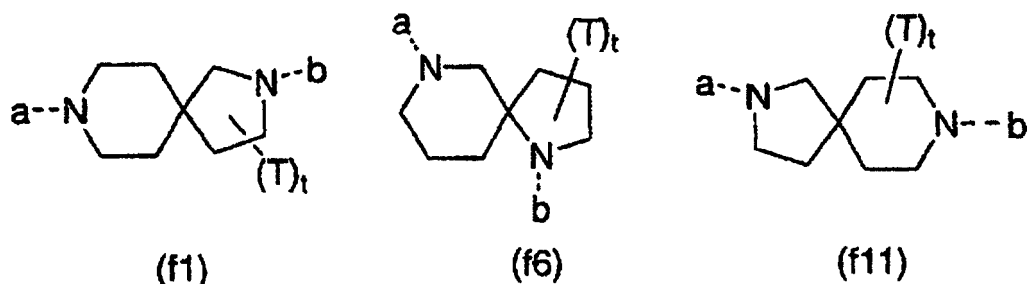
55 Ar³ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo conformado por alquilo y halo;

60 Het² es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo conformado por tetrahydrofurano, furano y tienilo;

65 Alquilo es un radical hidrocarburo lineal saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; estando cada radical hidrocarburo opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo conformado por halo.

ES 2 346 985 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por que el resto espiro es de Fórmula (f1), (f6) o (f11), donde todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y "a" denota el resto piperidinilo de la Fórmula (I), "b" denota el resto Alk-Y-Alk-L de la Fórmula (I):



3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** por que R¹ es metil-Ar¹ y está enlazado en la posición 2 o R¹ es Ar¹ y está enlazado en la posición 3.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por que el resto R²-X-C(=Q) es 3,5-di-(trifluorometil)fenilcarbonilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por que m y n son ambos igual a 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** por que Y es -C(=O)-.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** por que Alk es un enlace covalente o -CH₂-.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** por que L se selecciona del grupo conformado por ciclopropilo, fenilo, tetrahidrofurilo, furanilo y tienilo.

9. Un compuesto seleccionado del grupo de compuesto con el número de compuesto 16, 8 y 15, como los descritos en esta solicitud, en particular, en cualquiera de las tablas.

compuesto 8	8-[(2R,4S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2-(3-furanilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano
compuesto 16	2-[(2R,4S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-8-(3-furanilcarbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano
compuesto 15	2-[(2R,4R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-8-(ciclopropilcabonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para emplear como medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para emplear como un medicamento de penetración central oralmente activo.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para tratar afecciones mediadas por taquicinas.

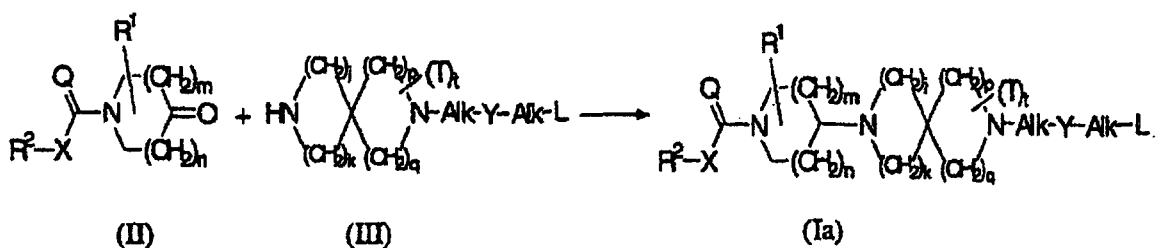
13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo cardíaco, preeclampsia, nocicepción, dolor, en particular dolor visceral y neuropático, pancreatitis, inflamación neurogénica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos miccionales como la incontinencia urinaria.

14. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

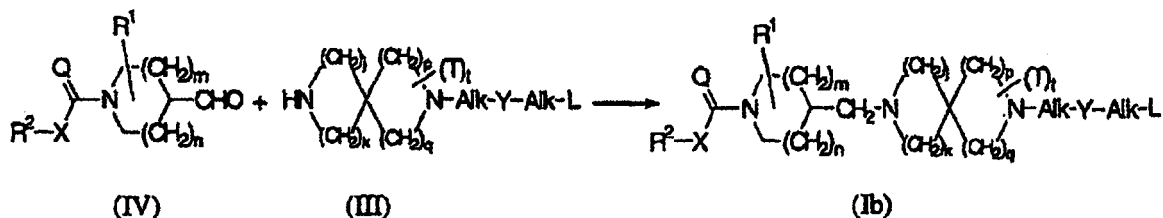
15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 15, **caracterizado** por que se mezcla íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

16. El proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), **caracterizado** por

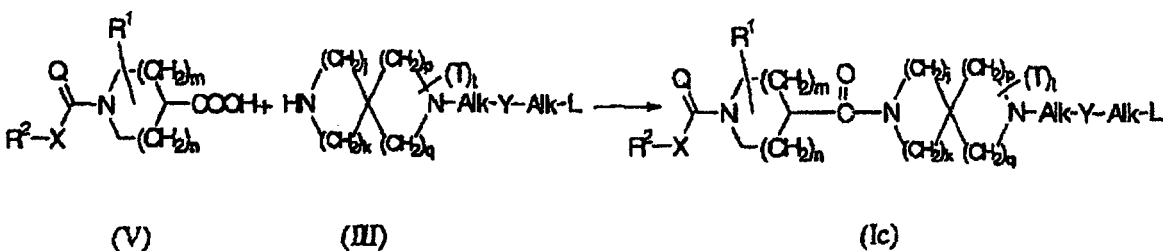
a) la *N*-alquilación reductiva de un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto intermedio de Fórmula (III) para obtener un compuesto final de acuerdo con la Fórmula (Ia), donde todas las variables se definen como en la reivindicación 1, en un disolvente de reacción inerte y opcionalmente en presencia de un agente reductor adecuado; o



b) la *N*-alquilación reductiva de un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con un compuesto intermedio de Fórmula (III) para obtener un compuesto final de acuerdo con la Fórmula (Ib), donde todas las variables se definen como en la reivindicación 1, en un disolvente de reacción inerte y opcionalmente en presencia de un agente reductor adecuado; o



c) la reacción de un compuesto intermedio de Fórmula (III) con un compuesto tipo ácido carboxílico de Fórmula (V) para obtener un compuesto final de acuerdo con la Fórmula (Ic), donde todas las variables se definen como en la reivindicación 1, en un disolvente de reacción inerte y opcionalmente en presencia de una base adecuada; y



d) si se desea, la interconversión de compuestos de Fórmula (I), en particular de Fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), mediante transformaciones de uso común en la materia y además, si se desea, la conversión de los compuestos de Fórmula (I) en una sal de adición de ácido atóxica terapéuticamente activa por tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base atóxica terapéuticamente activa por tratamiento con una base,

ES 2 346 985 T3

o por el contrario, la conversión de la forma salina de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali, o la conversión de la sal de adición de base en el ácido libre por tratamiento con ácido; y, si se desea, la preparación de sus formas estereoquímicamente isoméricas, sus *N*-óxidos y sus sales de amonio cuaternario.

5

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** por que el resto Alk-Y-Alk-L en los compuestos de las Fórmulas (III), (Ia), (Ib) y (Ic) es bencilo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65