



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 850**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04726397 .5**

86 Fecha de presentación : **08.04.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1610792**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54

Título: **Bloqueadores de los canales de calcio que comprenden dos mitades bencidrilo.**

30

Prioridad: **08.04.2003 US 409763**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73

Titular/es: **Neuromed Technologies, Inc.
Suite 301, 2389 Health Sciences Mall
The University of British Columbia
Vancouver, British Columbia V6T 1Z4, CA**

72

Inventor/es: **Belardetti, Francesco;
Pajouhesh, Hassan;
Pajouhesh, Hossein;
Snutch, Terrance, P. y
Zamponi, Gerald, W.**

74

Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 295 850 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).

ES 2 295 850 T3

DESCRIPCIÓN

Bloqueadores de los canales de calcio que comprenden dos mitades bencidrilo.

5 Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

Esta solicitud de patente es una continuación en parte de la U. S. Serie No. 10/409,763 presentada el 8 de Abril de 2003, que es una continuación en parte de la U. S. Serie No. 10/060,900 presentada el 29 de Enero de 2002, que es una continuación en parte de la U. S. Serie No. 09/476,927 presentada el 30 de Diciembre de 1999, ahora la patente U. S. 6,387,897; que es una continuación en parte de la U. S. Serie No. 09/401,699, presentada el 23 de Septiembre de 1999, ahora patente U. S. 6,294,533; que es una continuación en parte de la U. S. Serie No. 09/107,037 presentada el 30 de Junio de 1998, ahora la patente U. S. 6,011,035.

15 Campo técnico

La invención trata de compuestos útiles en tratar enfermedades asociadas con funciones anormales de los canales de calcio. Más específicamente, la invención concierne a los compuestos que contienen derivados sustituidos o no sustituidos de motivos estructurales heterocíclicos de 6 miembros que son útiles en el tratamiento de enfermedades tal como la apoplejía y el dolor.

20 Antecedentes de la técnica

La publicación PCT WO 01/45709 publicada el 28 de Junio de 2001 da a conocer los bloqueadores de canales de calcio donde un anillo piperidina o piperazina se une a un motivo estructural bencidrilo a un motivo estructural aromático o bencidrilo adicional. Esta publicación, se basa en la solicitud de patente madre 09/476,927, tratada arriba. Como se explicó en estas solicitudes de patentes, se han clasificado los canales de calcio nativos por sus propiedades electrofisiológicas y farmacológicas como de tipos T, L, N, P y Q. Los canales tipo T (o activado de bajo voltaje) describen una amplia clase de moléculas que se activan transitoriamente a potenciales negativos y son elevadamente sensitivas a cambios en el potencial de descanso. Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activado de alto voltaje) y exponen diversas cinéticas y propiedades dependientes del voltaje. Se traslapa algo de las propiedades biofísicas de los canales activados de alto voltaje, por consiguiente los perfiles farmacológicos son útiles para distinguirlos adicionalmente. Si los canales de tipo Q y P son entidades moleculares distintas es polémico. Varios tipos de conductos de calcio no caen concretamente dentro de cualquiera de las categorías anteriores y hay variabilidad de propiedades aún dentro de una categoría sugiriendo que subtipos de canales de calcio adicionales quedan por ser identificados.

Los análisis bioquímicos muestran que los canales de calcio neuronales activados de alto voltaje son complejos heterooligoméricos consistiendo de tres subunidades distintas (α_1 , $\alpha_2\delta$ y β). La subunidad α_1 es la principal subunidad formadora de poros y contiene el sensor de voltaje y los sitios de unión para los antagonistas de los canales de calcio. El α_2 extracelular en su mayoría es el disulfuro unido a la subunidad δ de transmembrana y ambos se derivan del mismo gen y se rompen proteolíticamente *in vivo*. La subunidad β es una proteína no glicosilada, hidrofílica con una afinidad elevada de unión a una región citoplásmica de la subunidad α_1 . Una cuarta subunidad, γ , es única en los canales de calcio de tipo L expresados en los túmulos T del músculo esquelético.

Recientemente, se han clonado y expresado cada uno de estos subtipos al, permitiendo así más estudios farmacológicos extensivos. Estos canales se han nombrado α_{1A} - α_{11} y α_{1S} y se correlacionan con los subtipos explicados arriba. Los canales α_{1A} son del tipo P/Q; los α_{1B} representan a N; α_{1C} , α'_{1D} , α_{1F} y α_{1S} representan L; α_{1E} representa un nuevo tipo de conductos de calcio, y α_{1G} - α_{11} representan los miembros de la familia del tipo-T.

Se han dado a conocer, los detalles adicionales concernientes a la función de los canales de tipo-N, que se encuentran localizados principalmente en las neuronas, por ejemplo, en la Patente U. S. No. 5.623.051. Como se describió los canales de tipo-N poseen un sitio para unir syntaxina, una proteína anclada en la membrana presináptica. Al bloquear esta interacción también se bloquea la respuesta presináptica a la afluencia de calcio. Así, los compuestos que bloquean la interacción entre la syntaxina y este sitio de unión serán útiles en la protección neural y la analgesia. Dichos compuestos tienen la ventaja adicional de mejorar la especificidad para los efectos de los canales de calcio presinápticos.

La Patente U. S. No. 5.646.149 describe los antagonistas de los canales de calcio de la fórmula A-Y-B donde B contiene un anillo piperazina o piperidina unido directamente a Y. Un componente esencial de estas moléculas está representado por A, la cual debe ser un antioxidante; la piperazina o la piperidina por sí mismas se dice son importantes. Los compuestos ejemplificados contienen un sustituyente bencidrilo, basados en bloqueadores de canales de calcio conocidos (ver más abajo). En algunos casos, el antioxidante puede ser un grupo fenilo conteniendo sustituyentes metoxi y/o hidroxilo. En la mayoría de los compuestos ilustrativos, sin embargo, un motivo estructural bencidrilo se acopla al heterociclo simplemente a través de un grupo CH o un grupo C=. En los pocos compuestos donde hay una cadena alquileo entre el CH al cual los dos grupos fenilo están unidos y el heterociclo, el antioxidante se debe acoplar al heterociclo a través de un alquileo sin sustituir y en la mayoría de estos casos el antioxidante es un sistema bicíclico. Donde el antioxidante puede simplemente ser un motivo estructural fenilo acoplado a través de un alquileo, la unión del heterociclo a los motivos estructurales fenilo contiene no más de seis átomos en la cadena. La Patente U. S. No.

5.703.071 da a conocer los compuestos que se dicen útiles en tratar enfermedades isquémicas. Una porción obligatoria de la molécula es un residuo tropolona; entre los sustituyentes permitidos están los derivados de la piperazina, incluyendo sus derivados bencidrilo. La Patente U. S. No. 5.428.038 da a conocer los compuestos que se dicen ejercer un efecto protector neural y antialérgico. Estos compuestos son derivados de la cumarina los cuales pueden incluir los derivados de la piperazina y otros heterociclos de seis miembros. Un sustituyente permitido sobre el heterociclo es el difenilhidroximetilo. Así, las aproximaciones en la técnica para varias indicaciones que pueden involucrar la actividad bloqueadora de los canales de calcio han empleado compuestos que contienen a propósito los motivos estructurales de la piperidina o la piperazina sustituidos con el bencidrilo pero mandato los sustituyentes adicionales para mantener la funcionalidad.

Se sabe que ciertos compuestos que contienen ambos motivos estructurales de bencidrilo y piperidina o la piperazina son antagonistas de canales de calcio y fármacos neurolépticos. Por ejemplo, Gould, R. J., *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* (1983) 80:5122-5125 describe fármacos neurolépticos anti esquizofrénicos como es la lidoflazina, el fluspirileno, la pimozida, la clopimozida, y el penfluridol. Se ha demostrado también que el fluspirileno se une a sitios sobre los canales de calcio de tipo-L (King, V. K. *et al.*, *J Biol Chem* (1989) 264:5633-5641) tanto como el corriente bloqueador de calcio de tipo-N (Grantham, C. J., *et al.*, *Brit J Pharmacol* (1994) 111:483-488). Además, la Lomerizina, como se desarrolló por Kanebo KK, es un bloqueador de canales de calcio conocido; la Lomerizina es, sin embargo, no específico para los canales de tipo-N. Se encuentra una reseña de publicaciones concernientes a la Lomerizina en Dooley, D., *Current Opinión in CPNS Investigational Drugs* (1999) 1:116-125.

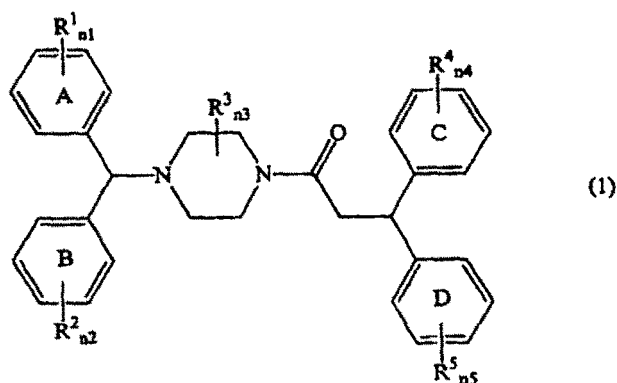
Se describen además, los derivados bencidrilo de la piperidina y la piperazina en la publicación PCT WO 00/01375 publicada el 13 de Enero del 2000. Esta publicación PCT corresponde a la solicitud madre 09/401,699 explicada antes. Se hace también referencia a este tipo de compuestos como se conoce en la técnica anterior en WO 00/18402 publicada el 6 de Abril del 2000 y en Chiarini, A., *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, (1996) 4:1629-1635.

Se describen otros varios derivados de la piperidina o la piperazina conteniendo sustituyentes arilo unidos a través de uniones no aromáticas como bloqueadores de canales de calcio en la U. S. 5.292.726; WO 99/43658; Breitenbucher, J. G., *et al.*, *Tat Lett* (1998) 39:1295-1298.

Se basa la presente invención en el reconocimiento que la combinación de un anillo heterocíclico de seis miembros conteniendo al menos un nitrógeno dicho nitrógeno acoplado a través de una unión a un motivo estructural bencidrilo tiene por resultado una actividad efectiva de los bloqueadores de canales de calcio. En algunos casos se demuestra la especificidad mejorada para los canales de tipo-N y/o tipo-T, o la especificidad disminuida para los canales de tipo-L. Los compuestos son útiles para tratar la apoplejía y el dolor y otros trastornos asociados a los canales de calcio, como se describió más abajo. Al centrarse en estos motivos estructurales, se preparan los compuestos útiles en tratar las indicaciones asociadas con la actividad de los canales de calcio.

Exposición de la invención

La invención trata de compuestos útiles en tratar las enfermedades como es la apoplejía, la migraña, el dolor crónico, neuropático y agudo, la epilepsia, la hipertensión, las arritmias cardíacas, y otras indicaciones asociadas con el metabolismo de calcio, incluyendo las funciones mediadas por los canales de calcio sinápticos tal como se enumera en la reivindicación 1. Los compuestos de la invención son derivados bencidrilo de la piperazina con sustituyentes que mejoran la actividad bloqueadora de los canales de calcio de los compuestos. Así, en un aspecto, la invención se dirige a los compuestos de la fórmula



donde cada R¹-R⁵ es un alquilo (1-10C) sustituido opcional e independientemente, un alquenilo (2-10C), un alquinilo (2-10C), un arilo (6-10C), un arilalquilo (7-16C) o un arilalquenilo (7-16C) cada uno opcionalmente conteniendo además de 1-4 heteroátomos (N, O o S) y donde dichos sustituyentes opcionales pueden incluir el =O incluyendo así las realizaciones donde R¹-R⁵ pueden formar independientemente un acilo, una amida, o una unión éster con el carbono

ES 2 295 850 T3

del anillo al cual este se une, o cada uno de R^1 - R^5 es independientemente un halo, un CF_3 , un OCF, un NO_2 , un NR_2 , un OR, un SR, un COOR, o un $CONR_2$, donde R es H o un alquilo, un alqueniilo, un alquiniilo, un arilo, un arilalquilo o un arilalqueniilo sustituido opcionalmente, como se describió mas arriba, y donde dos sustituyentes en posiciones adyacentes sobre el mismo anillo pueden formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros fusionado a dicho anillo sustituido, dicho anillo fusionado sustituido él mismo opcionalmente y conteniendo uno o más heteroátomos (N, S, O) opcionalmente, y R^3 puede ser un ceto si $n^3 = 1$;

donde ya sea:

(a) cada uno de n^1 - n^5 es independientemente 0-4 y una combinación de R^1 y R^2 y/o R^4 y R^5 forman un enlace o un puente entre los grupos fenilo A y B y/o C y D, e.g. cada uno de R^1 y R^2 o R^4 y R^5 juntos pueden ser un enlace o un grupo CR_2 sencillo, un grupo NR, un O, o un S donde el S está oxidado opcionalmente; o

(b) uno de n^1 - n^5 es 1-3 y cada uno de los otros n^1 - n^5 son todos 0.

Se dirige también la invención a los métodos para modular la actividad de los canales de calcio, de preferencia la actividad de los canales de tipo-N y/o tipo-T, usando los compuestos de fórmula (1) y así tratar ciertas enfermedades fisiológicas indeseables; estas enfermedades están asociadas con la actividad anormal de los canales de calcio. En otro aspecto, se dirige la invención a las composiciones farmacéuticas conteniendo estos compuestos, y para el uso de estos compuestos en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que requieren la modulación de la actividad de los canales de calcio.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los compuestos ilustrativos de la invención.

La Figura 2 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P1 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

La Figura 3 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P3 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

La Figura 4 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P4 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

La Figura 5 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P5 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

La Figura 6 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P6 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

La Figura 7 es una gráfica mostrando la selectividad del compuesto P8 para los canales de tipo-N, P/Q y L.

Formas de realizar la invención

El compuesto de la fórmula (1) útil en los métodos de la invención ejerce sus efectos deseables a través de su habilidad para modular la actividad de los canales de calcio de tipo-N y/o tipo-T. Esto los hace útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades. Entre tales enfermedades donde se desea la actividad antagonista es la apoplejía, la epilepsia, la migraña, la enfermedad inflamatoria intestinal y el dolor crónico, neuropático y agudo. El flujo de calcio también está implicado en otros trastornos neurológicos como es la ansiedad y la depresión. Otras enfermedades tratables incluyen las enfermedades cardiovasculares como es la hipertensión y las arritmias cardíacas. Además, los canales de calcio de tipo-T se han implicado en ciertos tipos de cáncer, de diabetes y en la disfunción sexual.

Mientras los compuestos de la fórmula (1) generalmente tienen esta actividad, la disponibilidad de esta clase de moduladores de canales de calcio permite una selección matizada de los compuestos para los trastornos particulares. La disponibilidad de esta clase de compuestos proporciona no solo un género de utilidad general en las indicaciones que son afectadas por la actividad excesiva de los canales de calcio, pero proporcionan también un gran número de compuestos que se pueden extraer y manipular para la interacción específica con formas particulares de canales de calcio. La disponibilidad de los canales de calcio de los tipos μ_{1A} - μ_{11} y μ_{1S} producidos de forma combinatoria explicados más arriba, facilita este proceso de selección. Dubel, S. J., *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* (1992) 89:5058-5062; Fujita, Y., *et al.*, *Neuron* (1993) 10:585-598; Mikami, A., *et al.*, *Nature* (1989) 340:230-233; Mori, Y., *et al.*, *Nature* (1991) 350:398-402; Snutch, T. P., *et al.*, *Neuron* (1991) 7:45-57; Soong, T. W. *et al.*, *Science* (1993) 260:1133-1136; Tomlinson, W. J., *et al.*, *Neuropharmacology* (1993) 32:1117-1126; Williams, M. E., *et al.*, *Neuron* (1992) 8:71-84; Williams, M. E., *et al.*, *Science* (1992) 257:389-395; Pérez-Reyes, *et al.*, *Nature* (1998) 391:896-900; Cribbs, L. L., *et al.*, *Circulation Research* (1998) 83: 103-109; Lee, J. H., *et al.*, *Journal of Neuroscience* (1999) 19:1912-1921.

Se sabe que la actividad de los canales de calcio está involucrada en una multiplicidad de trastornos, y los tipos particulares de canales están asociados con enfermedades particulares. La asociación de canales de tipo-N en enfermedades asociadas con la transmisión neural indicaría que los compuestos de la invención que tienen receptores al objetivo de tipo-N son más útiles en estas enfermedades. Las enfermedades ilustrativas son:

ES 2 295 850 T3

Dolor crónico

Dolor neuropático

- 5 Neuropatía periférica diabética
- Neuralgia post-herpética
- Neuralgia trigeminal
- 10 Neuropatía relacionada al SIDA

Dolor de Cáncer

Dolor inflamatorio

- 15 Dolor de osteoartritis
- Dolor de artritis reumatoide
- Fibromialgia

20

Dolor agudo

Dolor nociceptivo

- 25 Dolor post-operatorio

Trastornos de humor

Trastornos de ansiedad

- 30 Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de pánico
- 35 Trastorno obsesivo compulsivo
- Síndrome de estrés post-traumático

40

Depresión

Adicción

- Dependencia a la cocaína y abstinencia
- 45 Dependencia a los opioides y abstinencia
- Dependencia al alcohol y abstinencia
- Dependencia a la nicotina y abstinencia

50

Trastornos gastrointestinales

Enfermedad inflamatoria intestinal

Síndrome de intestino irritable

55

Trastornos genitourinarios

Incontinencia urinaria

60

Colitis intersticial

Disfunción sexual

65

Muchos de los miembros de los géneros de los compuestos de la fórmula (1) exhiben afinidad elevada por los canales de tipo-N. Así, como se describe abajo, ellos se investigan por su capacidad para interaccionar con los canales de tipo-N como una indicación inicial de una función deseable. Se desea que los compuestos exhiban valores IC_{50} de $< 1 \mu M$. La IC_{50} es la concentración que inhibe el 50% del flujo de calcio a un particular potencial aplicado.

ES 2 295 850 T3

Muchos de los compuestos de la invención inhiben también los canales de tipo-T. Así, estos compuestos son útiles en tratar las siguientes enfermedades:

- 5 Enfermedad cardiovascular
 - Hipertensión
 - Arritmia
 - 10 Fibrilación auricular
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Angina de pecho
- 15 Epilepsia
 - Ataques parciales
 - 20 Epilepsia del lóbulo temporal
 - Ataques de ausencia
 - Ataques generalizados
 - 25 Convulsiones tónicos/clónicos
- Diabetes
- Cáncer
- 30 Dolor crónico
 - Dolor neuropático
 - 35 Neuropatía periférica diabética
 - Neuralgia post-herpética
 - Neuralgia trigeminal
 - 40 Dolor de cáncer
 - Neuropatía relacionada al SIDA
 - Dolor inflamatorio
 - 45 Dolor de osteoartritis
 - Dolor de artritis reumatoide
 - Fibromialgia
- 50 Dolor agudo
 - Dolor nociceptivo
 - 55 Dolor post-operatorio

60 Hay dos tipos distinguibles de inhibición de los canales de calcio. El primero, nombrado “obstrucción de canal abierto”, es demostrado convenientemente cuando los canales de calcio expuestos se mantienen a un potencial de reposo negativo artificialmente de aproximadamente -100 mV (como se distingue del típico potencial endógeno de reposo mantenido de aproximadamente -70 mV). Cuando los canales expuestos son despolarizados bruscamente bajo estas condiciones, causa que los iones de calcio fluyan a través del canal y exhiban un flujo de corriente máxima que entonces decae. Los inhibidores de obstrucción de canal abierto disminuyen la corriente exhibida en el flujo máximo y puede acelerar también la velocidad de decaimiento de la corriente.

65 Este tipo de inhibición se distingue de un segundo tipo de bloqueo, referido aquí como “inhibición por inactivación”. Cuando se mantiene a potenciales de reposo menos negativos, como es el potencial fisiológicamente importante de -70 mV, un cierto porcentaje de los canales pueden sufrir cambios conformacionales, haciéndolos incapaces de ser

ES 2 295 850 T3

activados, es decir, abiertos por la despolarización brusca. Así, la corriente máxima debido al flujo de los iones de calcio disminuirá no por que el canal abierto esté bloqueado, sino por que algunos de los canales están indisponibles para abrirse (inactivados). Los inhibidores de tipo "inactivación" incrementan el porcentaje de los receptores que están en un estado inactivado.

5

Para ser útiles al máximo en el tratamiento, es también útil valorar las reacciones laterales que podrían ocurrir. Así, además de ser capaces de modular un canal de calcio en particular, es deseable que el compuesto tenga muy baja actividad con respecto al canal de K^+ HERG que se expresa en el corazón. Los compuestos que bloquean este canal con potencial elevado pueden causar reacciones que son fatales. Así, para un compuesto que modula el canal de calcio, se debería demostrar también que no se inhibe el canal de K^+ HERG. Del mismo modo, sería indeseable para el compuesto inhibir el citocromo p450 debido que se requiere esta enzima para la desintoxicación de drogas. Finalmente, se evaluará el compuesto para la especificidad del tipo de canal de iones calcio al comparar su actividad entre los varios tipos de canales de calcio, y se prefiere la especificidad para un tipo de canal en particular. Los compuestos que progresan a través de estas pruebas con éxito se examinan entonces en modelos de animales como los candidatos perros reales.

15

Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención modulan la actividad de los canales de calcio; en general, dicha modulación es la inhibición de la capacidad del canal a transportar el calcio. Como se describe abajo, el efecto de un compuesto en particular sobre la actividad de los canales de calcio se puede averiguar rápidamente en una prueba de rutina en donde se ordenan las condiciones a fin de que se active el canal, y se valore el efecto del compuesto sobre esta activación (ya sea positivo o negativo). Los ensayos típicos se describen más adelante.

25

Los compuestos de la invención pueden tener grupos ionizables a fin de ser capaces de prepararse como sales aceptables farmacéuticamente. Estas sales pueden ser sales de adición ácidas involucrando los ácidos inorgánicos u orgánicos o las sales pueden, en el caso de las formas acídicas de los compuestos de la invención prepararse a partir de las bases inorgánicas u orgánicas. Se conocen bien en la técnica los ácidos y las bases adecuadas aceptables farmacéuticamente, tal como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, cítrico, acídico o el tartárico y el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de amonio, la cafeína, varias aminas, y las semejantes. Los métodos para la preparación de las sales apropiadas están bien establecidos en la técnica.

30

Además, en algunos casos, los compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales; este es el caso particular donde solo un anillo sencillo A, B, C, o D está sustituido. La invención incluye las formas estereoisoméricas aisladas tanto como las mezclas de los estereoisómeros variando los grados de pureza quiral.

35

Se pueden sintetizar los compuestos de la invención usando los métodos convencionales. Ilustrativo de tales métodos son los Esquemas 1-3:

40

Se usó el Esquema 1 de Reacción para preparar los compuestos de la invención con sustituyentes en el anillo A y/o B, donde los sustituyentes no se encuentran en el puente de estos anillos. Se puede usar también este esquema para preparar los compuestos con sustituyentes en los anillos C y D al modificar el ácido carboxílico bencidrilo en el último paso de la síntesis. Así, se usó el método explicado en el Esquema 1 de Reacción para sintetizar los compuestos 1-4, 6, 7, 9-15, 17-26, 29, 30, 35 y 36.

45

50

(Esquema pasa a página siguiente)

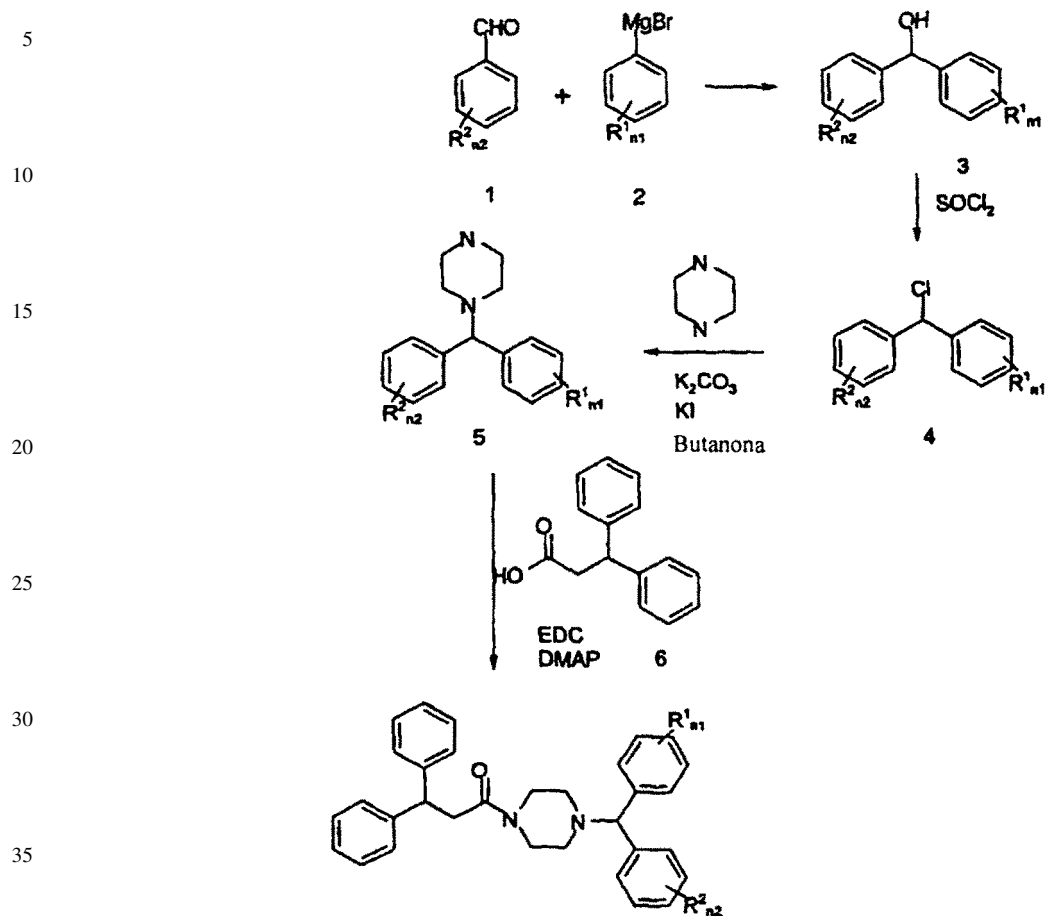
55

60

65

ES 2 295 850 T3

Esquema 1 de Reacción



40 Del mismo modo, cuando los sustituyentes están presentes en el anillo C y/o D, se convierte un compuesto de fórmula 4 (pero donde R² y R¹ se remplazan por R⁴ y R⁵) a un compuesto de fórmula 6 por la reacción con el ácido acético conteniendo un grupo saliente sobre el carbón α.

45 Para estos compuestos donde se forma un puente entre los anillos A y B, se emplea el Esquema 2 de Reacción. Así, se usó este Esquema de Reacción para sintetizar los compuestos P16, P27, P28, P31 y P32.

50

55

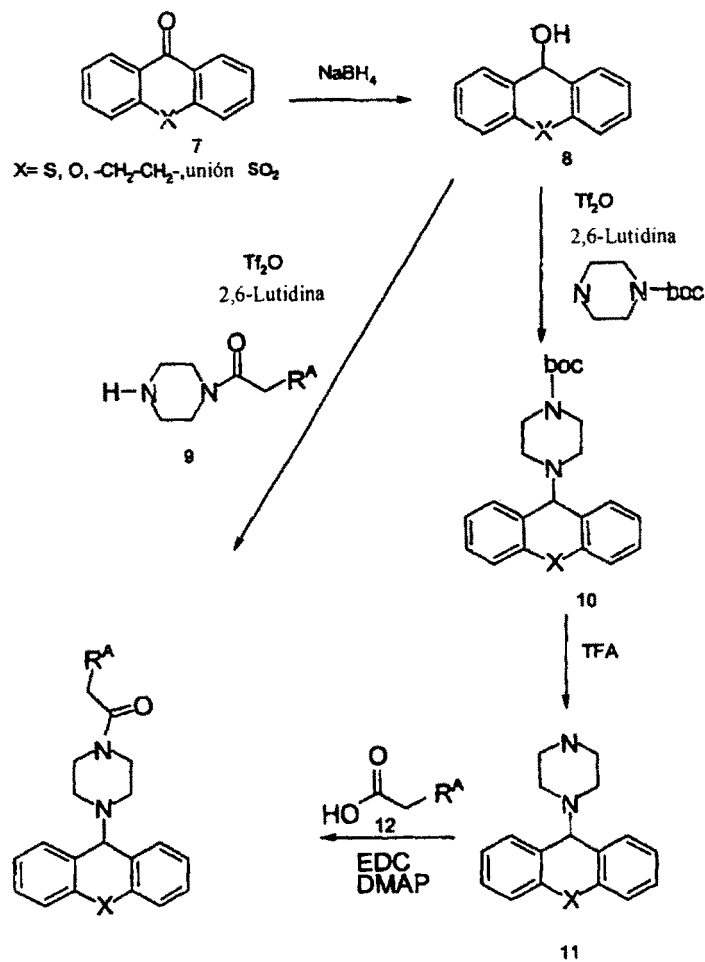
60

65

ES 2 295 850 T3

Esquema 2 de Reacción

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



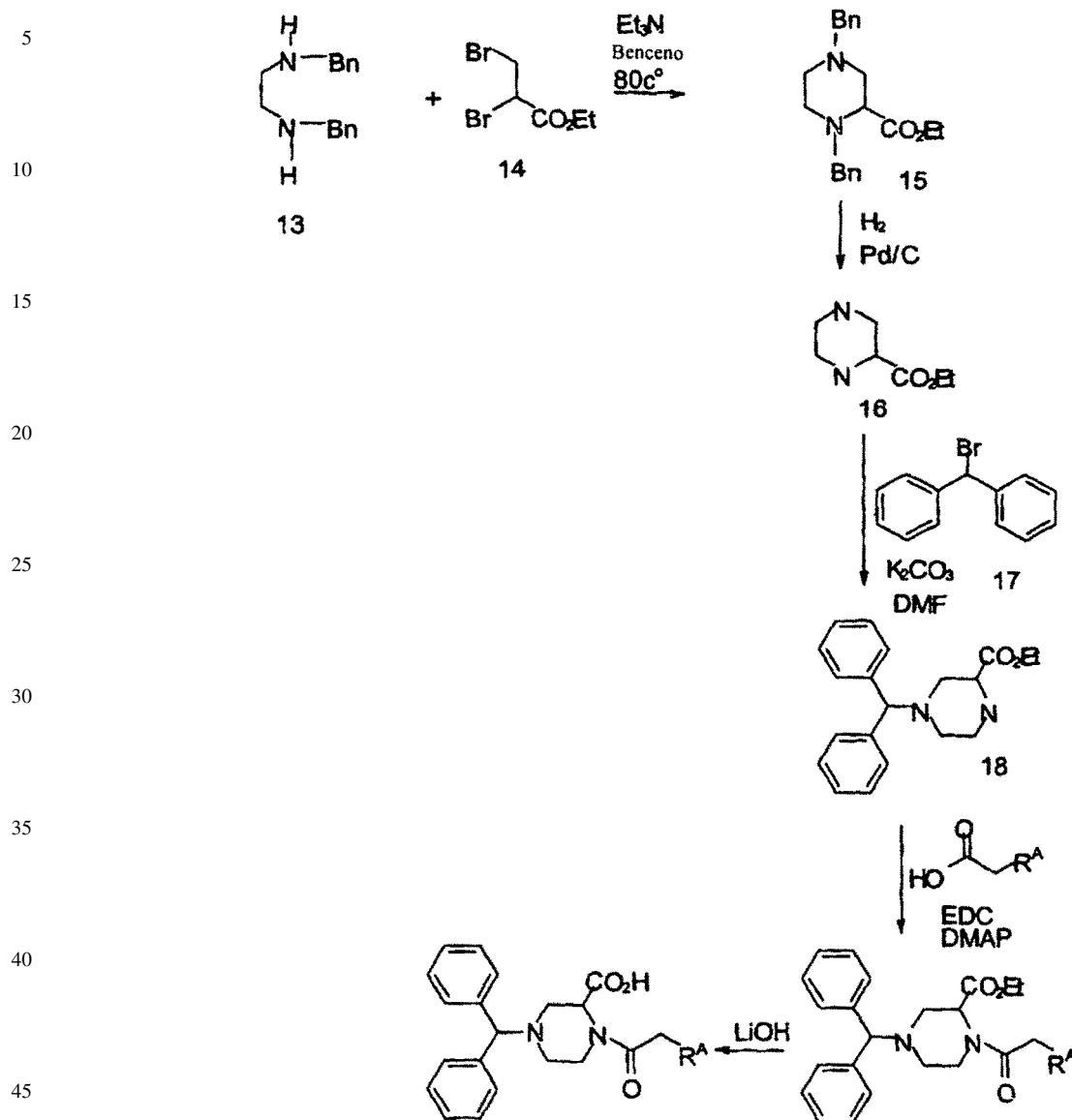
Donde R^A es un bencidrilo. En ejemplos donde los anillos C y D forman puentes, R^A es un derivado bencidrilo conteniendo el puente "X".

En todos estos casos, los bencidrilo puentes pueden ser además sustituidos por R¹-R² o R⁴-R⁵ como se explico más arriba.

Para la síntesis de compuestos con sustituyentes en el anillo piperazina, se emplea el Esquema 3 de Reacción. Así, se usó el Esquema 3 de Reacción para sintetizar los compuestos P5 y P8.

ES 2 295 850 T3

Esquema 3 de Reacción



50 donde R^A, como se definió arriba, es un bencidrilo.

Para la síntesis de los compuestos donde el sustituyente sobre el anillo de piperazina es un grupo ceto, se emplea el Esquema 4 de Reacción.

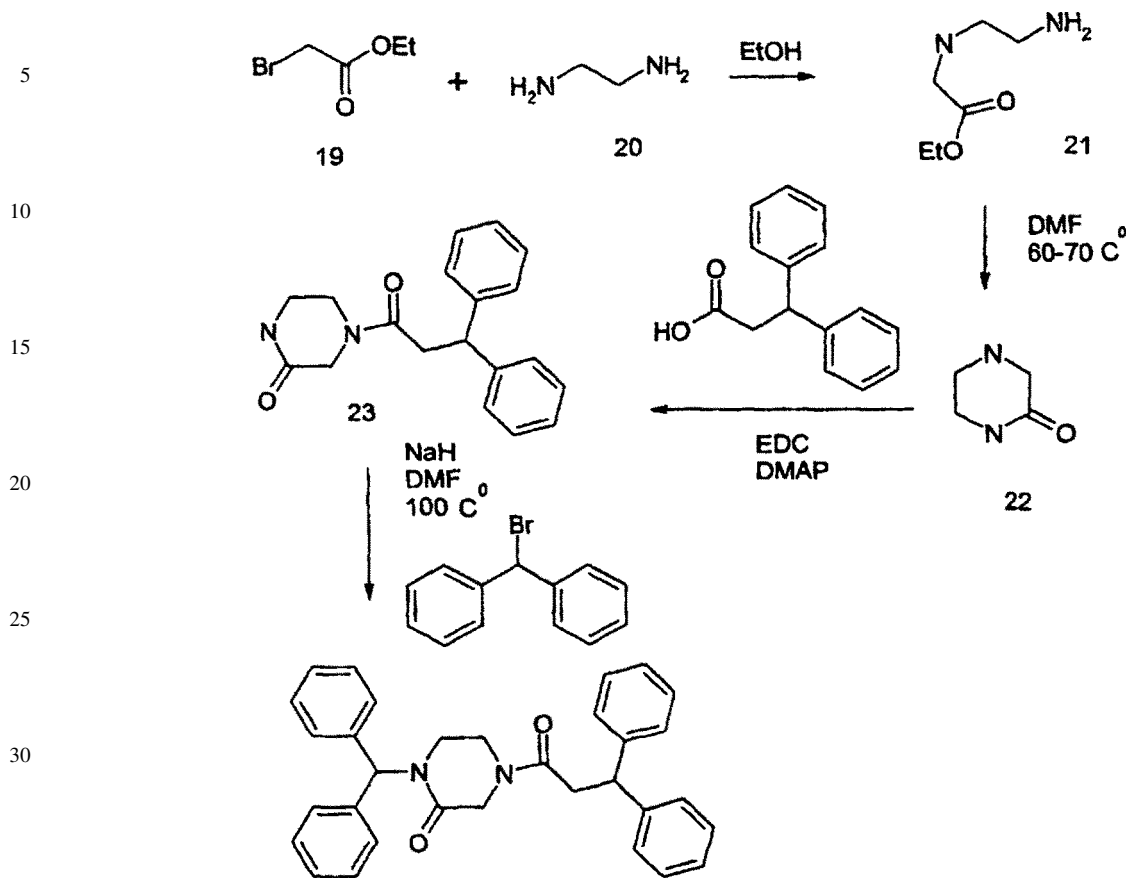
55

60

65

ES 2 295 850 T3

Esquema 4 de Reacción



Usando los métodos descritos arriba, se sintetizan todos los compuestos de la Figura 1.

Se sintetizó el compuesto P34 usando el Esquema 4 de Reacción.

40 Realizaciones preferidas

Se definen los compuestos de la fórmula (1) como se muestra en términos de las realizaciones de sus varios sustituyentes. Los sustituyentes pueden incluir el alquilo, el arilo, el alcarilo sustituido opcionalmente.

45 Como se usa aquí, los términos “alquilo”, “alqueno” y “alquino” incluyen los sustituyentes de cadena lineal, de cadena ramificada y los monovalentes cíclicos, conteniendo solo C e H donde están sin sustituir. Los ejemplos incluyen el metilo, el etilo, el isobutilo, el ciclohexilo, el ciclopentileno, el 2-propeno, el 3-butino. Típicamente, los sustituyentes alquilo, alqueno y alquino contienen de 1-10C (alquilo) o de 2-10C (alqueno o alquino). De preferencia, ellos contienen de 1-6C (alquilo menor) o de 2-6C (alqueno menor o alquino menor).

Se definen los heteroalquilo, heteroalqueno y los heteroalquino del mismo modo pero pueden contener 1 o más heteroátomos O, S o N o combinaciones de ellos dentro del residuo del esqueleto.

55 El “acilo” abarca las definiciones del alquilo, el alqueno, el alquino, de cada uno que se acopla a un residuo adicional a través de un grupo carbonilo, el heteroacilo incluye las heteroformas relacionadas.

60 El motivo estructural “aromático” o el motivo estructural “arilo” se refiere a un motivo estructural monocíclico o bicíclico fusionado como es el fenilo o el naftilo; el “heteroaromático” también se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados conteniendo uno o más heteroátomos elegidos del O, S y el N. La inclusión de un heteroátomo permite la inclusión de anillos de 5 miembros tanto como los anillos de 6 miembros. Así, los sistemas típicos aromáticos/heteroaromáticos incluyen el piridilo, el pirimidilo, el indolilo, el benzimidazolilo, el benzotriazolilo, el isoquinolilo, el quinolilo, el benzotiazolilo, el benzofuranilo, el tienilo, el furilo, el pirrolilo, el tiazolilo, el oxazolilo, el imidazolilo. Debido que los tautómeros son teóricamente posibles, se considera también aromático el ftalimido. Se incluye en esta definición cualquier sistema monocíclico o bicíclico de anillo fusionado que
65 tiene las características de aromaticidad en términos de distribución electrónica a través de todo el sistema del anillo. Típicamente, los sistemas de anillos contienen de 5-12 átomos miembros del anillo.

ES 2 295 850 T3

Del mismo modo, el "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" se refieren a los sistemas aromáticos y heteroaromáticos que se acoplan a otro residuo a través de una cadena carbonada, incluyendo las cadenas de carbono sustituidas o sin sustituir, saturadas o insaturadas, típicamente de 1-18C, o las formas hetero de las mismas. Estas cadenas de carbono también pueden incluir un grupo carbonilo, así haciéndolas capaces de proporcionar los sustituyentes como un motivo estructural acilo o heteroacilo.

En general, cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o arilo contenido en un sustituyente puede él mismo ser sustituido opcionalmente por sustituyentes adicionales. La naturaleza de estos sustituyentes es similar a aquellos enumerados en cuanto a los propios sustituyentes primarios. Así, donde una realización de un sustituyente es alquilo, este alquilo puede sustituirse opcionalmente por los sustituyentes restantes enlistados como sustituyentes donde tiene sentido químico, y donde este no mina el límite del tamaño del alquilo *per se*; e.g., un alquilo sustituido por un alquilo o por un alquenilo extendería simplemente el límite superior de los átomos de carbono para estas realizaciones. Sin embargo, un alquilo sustituido por un arilo, un amino, un alcoxi, y los semejantes serían incluidos. Estas características de los compuestos de la invención están definidas por la fórmula (1) y la naturaleza de los sustituyentes es menos importante mientras que los sustituyentes no interfieran con la actividad biológica expuesta de esta estructura básica.

Los sustituyentes que no interfieren sobre Ar^1 o Ar^2 , incluyen, el alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el halógeno, el OR, la NR_2 , el SR, el -SOR, el $-SO_2R$, el -OCOR, la -NRCOR, la -NRCONR₂, la -NRCOOR, la -OCONR₂, el -RCO, el -COOR, la SO_2R , la NRSOR, la NR SO_2R , el $-SO_3R$, la -CONR₂, la SO_2NR_2 , donde cada R es independientemente el H o un alquilo (1-8C), un -CN, un -CF₃, y un NO₂, y los sustituyentes semejantes. También pueden ser H, R³ y R⁴. Las realizaciones preferidas para R³ y R⁴ son H, un alquilo (1-10C) o una forma que contiene un heteroátomo del mismo, cada uno sustituido opcionalmente, especialmente el alquilo (1-4C); el alcoxi (1-8C), el acilamido, el ariloxi, el arilalquilo, especialmente donde el grupo arilo es un grupo ftalimido, y una alquil o arilalquil amina.

Las realizaciones que se prefieren particularmente de la invención son aquellas donde solo uno de los anillos está sustituido y donde el número de sustituyentes sobre un anillo sencillo es tres o menor. Los sustituyentes que se prefieren particularmente para los anillos A y/o B incluyen los halógenos, especialmente el cloro; el CF₃; sustituido opcionalmente, un alquilo conteniendo un heteroátomo opcionalmente, un alquenilo, un arilo, un alquil arilo, un alquenal arilo, un fenoxi, y los semejantes. Donde los sustituyentes sobre estos motivos estructurales contienen grupos alquilo o arilo, estos también pueden estar sustituidos opcionalmente. También se prefieren los sustituyentes que forman puentes conteniendo heteroátomos. El puente entre los anillos A y B o C y D contienen de preferencia de 1-3 miembros incluyendo preferiblemente $(CR_2)_m$ donde m es 1-3; $(CR_2)_1NR$ $(CR_2)_1$, $(CR_2)_1O(CR_2)_1$, $(CR_2)_1S(CR_2)_1$, donde S está oxidado opcionalmente, el CR_2 , O, NR₂, y el S oxidado opcionalmente.

Los sustituyentes que se prefieren particularmente para el anillo piperazina incluyen el COOR, especialmente el COOH y el COOEt, el alquilo, y el alquenilo, (como se definió más arriba y conteniendo los heteroátomos opcionalmente y todos sustituidos opcionalmente) y los halógenos.

Los sustituyentes que se prefieren para los anillos C y D son similares a aquellos para el A y el B.

Librerías e investigación

Se pueden sintetizar los compuestos de la invención individualmente usando los métodos conocidos en la técnica *per se*. O como miembros de una librería combinatoria.

La síntesis de las librerías combinatorias es ahora de lo más común en la técnica. Las descripciones apropiadas de dichas síntesis se encuentran, por ejemplo, en Wentworth, Jr., P., *et al.*, *Current Opinion in Biol.* (1993) 9:109-115; Salemme, F. R., *et al.*, *Structure* (1997) 5:319-324. Las librerías contienen compuestos con varios sustituyentes y varios grados de instauración, tanto como diferentes longitudes de cadena. Las librerías, que contienen, tan pocos como 10, pero típicamente varios cientos de miembros a varios miles de miembros, entonces se pueden investigar para compuestos que sean particularmente efectivos contra de un subtipo específico de canal de calcio, i.e., el canal tipo-N. Además, usando los protocolos de investigación estándar, se pueden investigar las librerías para compuestos que bloquean los canales o receptores adicionales como son los canales de sodio, los canales de potasio y los semejantes.

Los métodos para desarrollar estas funciones de investigación son bien conocidos en la técnica. Estos métodos también se pueden usar para averiguar la capacidad de un compuesto de agonizar o antagonizar el canal. Típicamente, se expresa el canal objetivo en la superficie de una célula hospedadora como son las células de riñón embrionarias humanas. Se mide la capacidad de los miembros de la librería de unirse al canal de prueba, por ejemplo, por la capacidad del compuesto en la librería para desplazar un ligando de unión marcado como es el ligando asociado normalmente con el canal o un anticuerpo al canal. Se mide más típicamente, la capacidad de antagonizar el canal en la presencia de un ión de calcio y se mide la capacidad del compuesto de interferir con la señal generada usando las técnicas estándar. En más detalle, un método involucra la unión de agentes radio marcados que interaccionan con el canal de calcio y el análisis posterior de las mediciones de unión en equilibrio incluyendo, pero no limitando a, la constante de asociación, la constante de disociación, los valores K_d y las uniones competitivas por otras moléculas.

Otro método involucra la investigación de los efectos de los compuestos por ensayos electrofisiológicos donde se atraviesan las células individuales con un micro electrodo y se registran las corrientes a través del canal de calcio antes y después de la aplicación del compuesto de interés.

ES 2 295 850 T3

Otro método, la prueba espectrofotométrica de alto rendimiento, utiliza la carga de las líneas celulares con un tinte fluorescente sensitivo a la concentración de calcio intracelular y la posterior investigación de los efectos de los compuestos sobre la capacidad de la despolarización por el cloruro de potasio u otros métodos que alteren los niveles de calcio intracelular.

5 Como se describió arriba, se puede usar una prueba mas definitiva para distinguir los inhibidores del flujo de calcio que operan como bloqueadores de canal abierto, como se oponen a aquellos que operan al promover la inactivación del canal. Los métodos para distinguir estos tipos de inhibición se describen más particularmente en los ejemplos de abajo. En general, se valoran los bloqueadores de canal abierto al medir el nivel de corriente máxima cuando se impone la despolarización sobre un potencial de reposo de fondo de aproximadamente -100 mV en la presencia y ausencia del compuesto candidato. Los bloqueadores de canal abierto exitosos reducirán la corriente máxima observada y pueden acelerar la decadencia de esta corriente. Los compuestos que son bloqueadores de canal inactivado están determinados generalmente por su capacidad de trasladar la dependencia del voltaje de inactivación hacia potenciales más negativos. Esto también se refleja en su capacidad para reducir las corrientes máximas a potenciales de mantenimiento más despolarizados (e.g., -70 mV) y a frecuencias de estimulación más elevadas, e.g., 0,2 Hz vs. 0,03 Hz.

Utilidad y Administración

20 Para usarse como tratamiento en sujetos humanos y animales, se pueden formular los compuestos de la invención como composiciones farmacéuticas o veterinarias. Dependiendo del sujeto a tratar, el modo de administración, y el tipo de tratamiento deseado e.g., la prevención, la profilaxis, la terapia; se formulan los compuestos de manera consonante con estos parámetros. Se encuentra un resumen de dichas técnicas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, última edición, Mack Publishing Co., Easton, PA.

25 En general, para usarse en el tratamiento, se pueden usar solos los compuestos de fórmula (1), como mezclas de dos o más compuestos de fórmula (1) o en combinación con otros farmacéuticos. Dependiendo del modo de administración, el compuesto se formulará en composiciones apropiadas para permitir la fácil liberación.

30 Se pueden preparar las formulaciones de una forma apropiada para la administración sistémica o una administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen a aquellas diseñadas para inyección (e.g., intramuscular, intravenosa o inyección subcutánea) o se pueden preparar para la administración transdérmica, transmucosa, u oral. La formulación incluirá generalmente un diluyente tanto como, en algunos casos, los adyuvantes, los amortiguadores, los preservativos y los semejantes. Se pueden administrar también los compuestos en composiciones liposomales o como microemulsiones.

35 Para inyección, se pueden preparar las formulaciones en formas convencionales como soluciones o suspensiones líquidas o como formas sólidas apropiadas para una solución o una suspensión en líquido previo a la inyección o como emulsiones. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, el agua, la solución salina, la dextrosa, el glicerol y los semejantes. Dichas composiciones también pueden contener cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas como son los agentes de mojado o emulsificantes, los agentes amortiguadores de pH y los semejantes, tal como, por ejemplo, el acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, y así sucesivamente.

También se han ideado varios sistemas de liberación sostenida. Ver, por ejemplo, la Patente U. S. No. 5.624.677.

45 La administración sistémica también puede incluir los métodos no-invasivos relativamente talc como el uso de los supositorios, los parches transdérmicos, la liberación transmucosal y la administración intranasal. También es apropiada la administración oral para los compuestos de la invención. Las formas apropiadas incluyen los jarabes, las cápsulas, las tabletas, como se entiende en la técnica.

50 Para la administración a sujetos animales o humanos, la dosis de los compuestos de la invención es típicamente 0,1-15 mg/kg, de preferencia 0,1-1 mg/Kg. Sin embargo, los niveles de dosis son altamente dependientes de la naturaleza de la enfermedad, la condición del paciente, el juicio del médico, y la frecuencia y modo de la administración.

Los siguientes ejemplos tienen la intención de ilustrar la invención.

55

Preparación 1

60 *Procedimiento General para la Preparación de los Compuestos de Fórmula (1) a partir de los Derivados Bencidril-piperacina*

Se disuelve la N-(Difenilmetil)piperazina (0,5 mmol) en THF seco (10 ml). Se agrega a cada recipiente de reacción K_2CO_3 en polvo y el cloruro de ácido de la fórmula $\Phi_2CHCH_2-CO-Cl$ (0,7 mmol), donde se sustituye un grupo fenilo. Se agita la reacción a temperatura ambiente por 2 h y se detiene la reacción con NaOH 105 (10 ml) y se extrae con AcOEt (10 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH al 10% (4x) y se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hex:AcOEt 1:1) para dar la amida deseada.

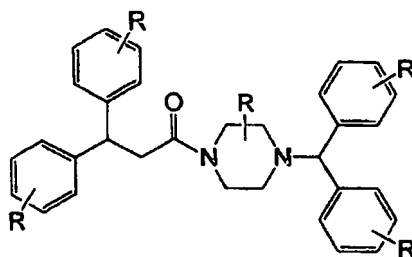
ES 2 295 850 T3

Preparación 2

Modelo para la Síntesis de la 1-(4-Bencidril-piperazin-1-il)-3,3-difenil-propan-1-ona Sustituída

5

10



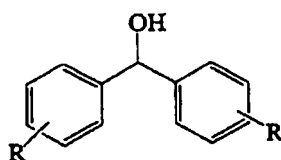
15

Se conduce el modelo sintetizando la forma no sustituida.

A. Síntesis del Difenil-metanol

20

25



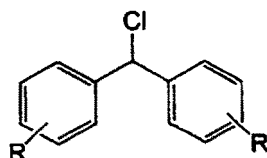
30

Se agregó lentamente una solución de benzaldehído (7,34 mmol) en éter seco (10 ml) a una solución del bromuro de fenilmagnesio (2,3 ml, 6,98 mmol, 3,0 M en éter) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo por 1 hora entonces se enfrió a 0°C y se hidrolizó con HCl 1N (40 ml). Se extrajo la fase acuosa con éter (3X) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. Se purificó el crudo del producto usando hexano:acetato de etilo (5:1) como eluyente para dar 1,5 g del producto puro.

35

B. Síntesis del Clorodifenilmetano

40



45

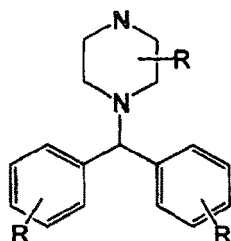
Se agregó a una solución de difenil carbinol (11,06 mmol) en benceno seco (20 ml) el SO₂Cl (8,25 ml, 110 mmol) y CaCl₂ anhidro (2 g). Se calentó la mezcla a reflujo por 2 horas y entonces se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró entonces y se eliminó el disolvente *in vacuo* para dar un aceite amarillo pálido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

50

C. Síntesis de la 1-Bencidril-piperazina

55

60

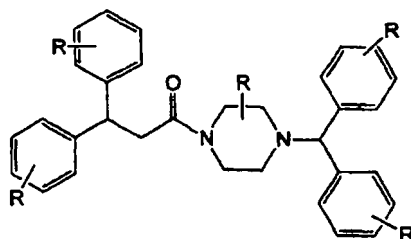


65

Se calentó a reflujo una mezcla de clorodifenilmetano (17,4 mmol) en butanona (20 ml), la piperazina anhidra (5,98 g, 69,6 mmol), K₂CO₃ anhidro (2,40 g, 17,4 mmol) y KI (2,88 g, 17,4 mmol) bajo nitrógeno por 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla y se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). El secado y la eliminación del disolvente seguido por la cromatografía (CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 90:10:0,5) produjo el producto deseado en 57% de rendimiento.

ES 2 295 850 T3

D. Síntesis de la 1-(4-Bencidril-piperazin-1-il)-3,3-difenil-propan-1-ona

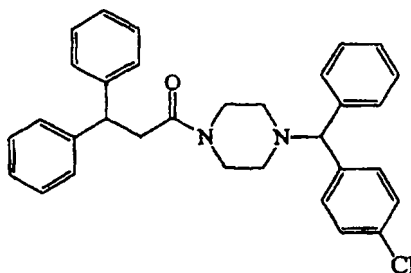


Se agregó a una solución de 1-Bencidril-piperazina (2,08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) el ácido 3,3-difenilpropanoico (0,472 g, 2,08 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó a la reacción EDC (0,797 g, 4,16 mmol) y DMAP (cat) y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se concentró entonces la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo: agua (10:1) (150 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (30 ml, 2x) y el NaOH al 10% (30 ml) y se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto título en 78% de rendimiento.

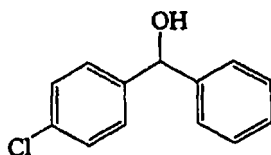
En el procedimiento anterior, se emplean las formas sustituidas de los reactivos -como se observó por "R"-.

Ejemplo 1

Síntesis de la 1-{4-[(4-clorofenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona

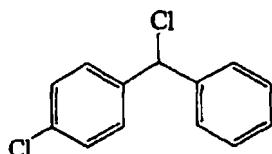


A. Síntesis del (4-Cloro-fenil)-fenil-metanol



Se agregó lentamente una solución de 4-clorobenzaldehído (1,03 g, 7,34 mmol) en éter seco (10 ml) a una solución del bromuro de fenilmagnesio (2,3 ml, 6,98 mmol, 3.0 M en éter) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a reflujo por 1 hora entonces se enfrió a 0°C y se hidrolizó con HCl 1N (40 ml). Se extrajo la fase acuosa con éter (3X) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 . Se purificó el crudo del producto usando hexano:acetato de etilo (5:1) como eluyente para dar 1,5 g del producto puro.

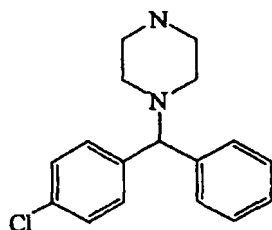
B. Síntesis del 1-Cloro-4-(cloro-fenil-metil)-benceno



Se agregó a una solución del (4-cloro-fenil)-fenil-metanol (2,41 g, 11,06 mmol) en benceno seco (20 ml) el SO_2Cl_2 (8,25 ml, 110 mmol) y CaCl_2 anhidro (2 g). Se calentó la mezcla a reflujo por 2 horas y entonces se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró entonces y se eliminó el disolvente *in vacuo* para dar un aceite amarillo pálido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

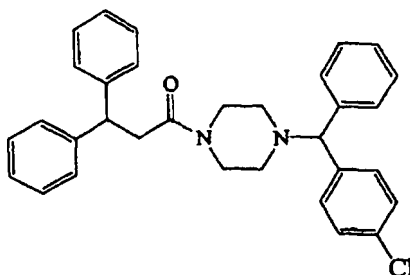
ES 2 295 850 T3

C. Síntesis de la 1-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazina



Se calentó a reflujo una mezcla del 1-cloro-4-(cloro-fenil-metil)-benceno (4,12 g, 17,4 mmol) en butanona (20 ml), la piperazina anhidra (5,98 g, 69,6 mmol), el K_2CO_3 anhidro (2,40 g, 17,4 mmol) y el KI (2,88 g, 17,4 mmol) bajo nitrógeno por 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla y se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). El secado y la eliminación del disolvente seguido por la cromatografía ($CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$ 90:10:0,5) produjo el producto deseado en 57% de rendimiento.

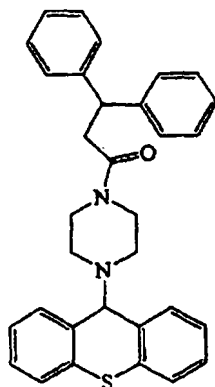
D. Síntesis de la 1-[4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona



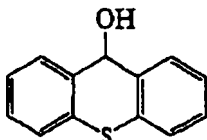
Se agregó a una solución de la 1-[(4-cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazina (0,59 g, 2,08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) el ácido 3,3-difenilpropanoico (0,472 g, 2,08 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó a la reacción EDC (0,797 g, 4,16 mmol) y DMAP (cat) y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se concentró entonces la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo: agua (10:1) (150 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (30 ml, 2x) y el NaOH al 10% (30 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto título en 78% de rendimiento.

Ejemplo 2

Síntesis de la 3,3-Difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona



A. Síntesis del 9H-Tioxanten-9-ol



ES 2 295 850 T3

Se redujo la xantona (2,1 g, 9,9 mmol) con un exceso de borohidruro de sodio (5,0 g, 0,13 mmol) en EtOH al 95% (50 ml). Después de agitar por 45 min, se agregaron 10 ml de agua y se calentó la mezcla en un baño de vapor. La adición de hielo causó la precipitación del tioxanten-9-ol, que se lavó entonces con agua y se secó. Se produjeron 2,0 g, mp. 102-105°C.

5

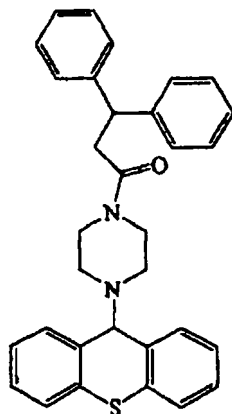
B. Síntesis de la 3,3-Difenil-1-{4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il}-propan-1-ona

10

15

20

25



Se disolvió el tioxanten-9-ol (1,0 g, 4,66 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) y 3,0 ml de 2,6-Lutidina y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó vía jeringa el anhídrido triflico (0,87 ml, 5,12 mmol), y se agitó a 0°C la resultante mezcla de reacción roja. Después de 30 min, se agregó a 0°C, el compuesto 9 (la 3,3-difenil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona) (1,64 g, 5,6 mmol) y se agitó a esta temperatura por 1 hora. Se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente toda la noche. Se detuvo la mezcla con agua, y se lavó la fase orgánica con agua, una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre sílice (Hexano: AcOEt 1:1) para dar 0,75 g de producto puro.

35

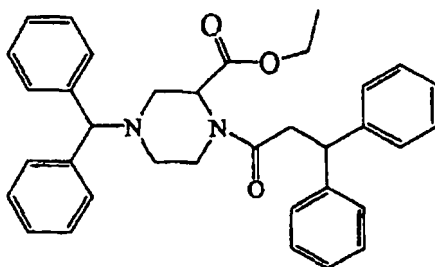
Ejemplo 3

Síntesis del Ester etilo del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico

40

45

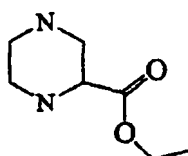
50



A. Síntesis del Ester etilo del ácido piperazin-2-carboxílico

55

60

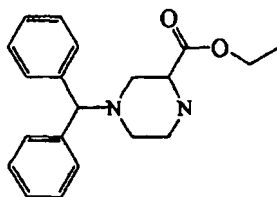


Se disolvió el Compuesto 15 (1 eq.), con calentamiento, en EtOH, y se hidrogenó sobre Pd-C al 10% a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que el H_2 de absorción cesó. Se filtró la mezcla a través del Celite y se evaporó el disolvente, dando un aceite que se destiló bajo presión reducida.

65

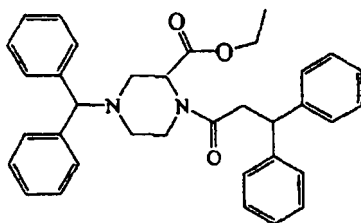
ES 2 295 850 T3

B. Síntesis del Éster etilo del ácido 4-bencidril-piperazin-2-carboxílico



Se agitó una mezcla del Éster etílico del ácido piperazin-2-carboxílico 16 (1,0 g, 6,32 mmol), el bromodifenilmetano 17 (1,56 g, 6,32 mmol), el K_2CO_3 (1,05 g, 7,58 mmol) en la DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente por tres días. Se diluyó entonces la mezcla con AcOEt (100 ml), se lavó con agua (2X 30 ml), una solución salina (2X 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 : CH_3OH (15:1) dio el producto en 75% de rendimiento.

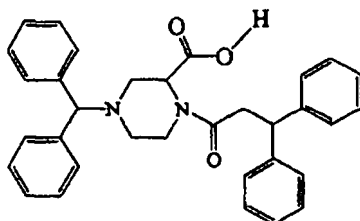
C. Síntesis del Éster etilo del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico



Se agregó a una solución del Éster etílico del ácido 4-bencidril-piperazin-2-carboxílico (0,5 g, 1,54 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) el ácido 3,3-difenilpropanoico (0,35 g, 1,54 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó a la reacción EDC (0,59 g, 3,08 mmol) y DMAP (cat) y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se concentró entonces la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo: agua (10:1) (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml, 2x) y el NaOH al 10% (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (3:1) para dar el compuesto título en 73% de rendimiento.

Ejemplo 4

Síntesis del ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico



Se agitó una mezcla del Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico (0,51 g, 0,957 mmol), y el $LiOH \cdot H_2O$ (0,12 g, 2,87 mmol) en THF/MeOH/ H_2O (15:5:5) a temperatura ambiente por dos días. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se disolvió el residuo en agua, se acidificó con HCl 1N a pH 3. Se extrajo el producto con AcOEt, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó bajo presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 : MeOH 15:1) para dar el compuesto título en 95% de rendimiento.

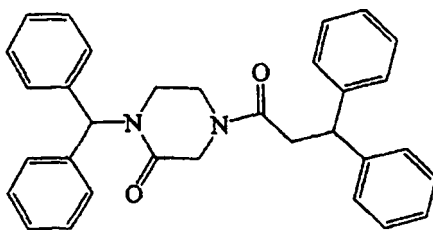
ES 2 295 850 T3

Ejemplo 5

Síntesis de la 1-Bencidril-4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona

5

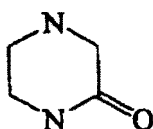
10



15

A. Síntesis de la 2-cetopiperazina

20



25

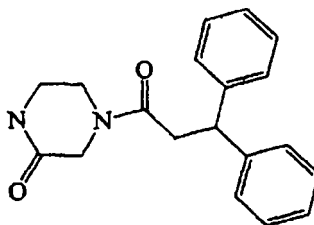
Se agregó lentamente una solución de bromoetilacetato (10 g, 59,8 mmol) en etanol absoluto (80 ml) a temperatura ambiente a una solución de etilendiamina (36 g, 598 mmol) en etanol absoluto (140 ml). La adición requiere cerca de tres horas y se deja a la mezcla por dos horas adicionales. Se agregó gota a gota el etóxido de sodio (21% en peso, 22 ml, 59,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche y se evaporó entonces el disolvente. Se agregó la DMF (40 ml) al residuo y se agitó a 60-70°C por 24 horas. Se filtró la sal y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH (90: 10: 0,1) para dar un sólido amarillo en 45% de rendimiento.

30

B. Síntesis de la 4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona

35

40



45

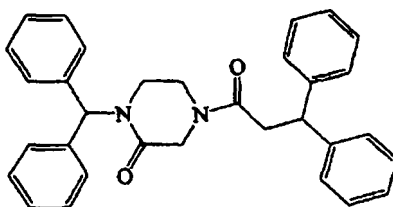
Se agregó a una solución de la 2-cetopiperazina (0,7 g, 7,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml) el ácido 3,3-difenilpropanoico (1,9 g, 8,4 mmol) bajo nitrógeno. Se agregó a la reacción EDC (1,7 g, 9,1 mmol) y DMAP (cat) y se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente toda la noche. Se concentró entonces la reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo: agua (10:1) (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml, 2x) y el NaOH al 10% (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando hexano: acetato de etilo (2:1) para dar el producto en 70% de rendimiento.

50

C. Síntesis de la 1-Bencidril-4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona

55

60



65

Se agregó a una solución de la 4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona (0,5 g, 1,62 mmol) en DMF seca (15 ml) el NaH (60%, 75 mg, 1,86 mmol) y se agitó la mezcla resultante por media hora. Se agregó a esta mezcla el bromodifenilmetano (0,40 g, 1,62 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C toda la noche. Entonces se enfrió, se agregó el AcOEt (100 ml) y se lavó con agua (2X), una solución salina (1X). Entonces se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un residuo que después de cromatografía en columna usando CH_2Cl_2 : MeOH (20:1) dio el compuesto título en 65% de rendimiento.

ES 2 295 850 T3

Ejemplo 6

Valoración de la Actividad Bloqueadora del Canal de Calcio

5 Se midió la actividad antagonista usando un registro de la técnica "patch" en la configuración "whole cell" de las células embrionarias de riñón humano expresando ya sea estable o transitoriamente los canales de rata $\alpha_{1B} + \beta_{2b} + \alpha_{1b}$ (canales tipo-N) con bario 5 mM como un transportador de carga.

10 Para la expresión transitoria, se cultivaron las células hospederas, tal como las células embrionarias de riñón humano, HEK 293 (ATCC# CRL 1573) en medio DMEM estándar suplido con la glutamina 2 mM y el suero bovino fetal al 10%. Se transfectaron las células HEK 293 por un método estándar de co-precipitación de calcio-fosfato-DNA usando la subunidad de canal de calcio tipo-N de rata $\alpha_{1B} + \beta_{1b} + \alpha_{1\delta}$ en un vector de expresión vertebrado (por ejemplo, ver *Current Protocols in Molecular Biology*).

15 Se eliminó y reemplazó después de un periodo de incubación de 24 a 72 horas el medio de cultivo con una solución de registro externa (ver abajo). Se desarrollaron los experimentos de la técnica de "patch clamp" (fijación de membrana) en la configuración de "whole cell" usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Burlingame, CA) unido a un ordenador personal compatible IBM equipado con software pCLAMP. Se prepararon las "patch pipettes" de vidrio de borosilicato (Sutter Instrument Co., Novato, CA) por esmerilado mecánico (Microforge, Narishige, 20 Japón) a una resistencia de aproximadamente $4M\Omega$ cuando se llenó con una solución interna de metanosulfonato de cesio (composición en mM: 109 de $CsCH_3SO_4$, 4 de $MgCl_2$, 9 de EGTA, 9 de HEPES, pH 7,2). Se bañaron las células en Ba^{++} 5 mM (en mM: 5 de $BaCl_2$, 1 de $MgCl_2$, 10 de HEPES, 40 de cloruro de tetraetilamonio, 10 de glucosa, 87,5 de CsCl pH 7,2). Se sacaron los datos de corriente mostrados por un tren de pulsos de prueba de 100 ms a 0,066 Hz de -100 mV y/o -80 mV a varios potenciales (min. -20 mV, max. +30mV). Se difundieron las drogas directamente en 25 la proximidad de las células usando un sistema de microdifusión.

Se ajustaron las curvas dosis-respuesta normalizadas (Sigmaplot 4,0, SPSS Inc., Chicago, IL) por la ecuación de Hill para determinar los valores de IC_{50} . Se trazaron las curvas de inactivación de estado fijo como la amplitud normalizada del pulso de prueba siguiendo los pre-pulsos inactivantes de 5 s a incrementos de +10 mV. Se ajustaron 30 las curvas de inactivación (Sigmaplot 4,0) con la ecuación de Boltzman, $I_{m\acute{a}xima}$ (normalizada) = $1/(1+\exp((V-V_h)/z/25,6))$, donde V y V_h son los potenciales de acondicionamiento y de inactivación media, respectivamente, y z es el factor de la pendiente.

35 Usando el procedimiento explicado antes, se probaron varios compuestos de la invención por su capacidad para bloquear los canales de calcio de tipo-N. Los resultados muestran los valores de IC_{50} en el rango de $0,05 \geq 1 \mu M$, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Bloqueadores de Canales de tipo-N μ_{1B}

Compuesto	0.067 Hz IC_{50} (μM)	0.2 Hz IC_{50} (μM)
P1	0.100	0.074
P2	0.200	0.105
P4	0.213	0.114
P5	0.160	0.120
P6	0.170	0.120
P7	0.213	0.137

Compuesto	0.067 Hz IC ₅₀ (μM)	0.2 Hz IC ₅₀ (μM)
P8	0.230	0.140
P9	0.230	0.170
P10 (HCl)	0.300	0.190
P10	0.550	0.450
P11	0.370	0.190
P12	0.340	0.190
P13	0.300	0.210
P14	0.320	0.210
P15	0.348	0.217
P16	0.290	0.220
P17	0.286	0.233
P18	0.324	0.237
P20	0.320	0.250
P21	0.437	0.252
P22	0.538	0.301
P23	0.490	0.310
P24	0.600	0.380
P25	1.090	0.513
P27	0.854	0.552
P29 (HCl)	>1	>1
P29	>1	>1
P30	>1	>1
P32 (HCl)	>1	0.830
P34	0.737	0.680
P35	0.211	0.092
P36	0.114	0.044
P37	0.162	0.024
P38	0.200	0.160
P39	0.240	0.190
P41	0.420	0.390
P42	1.900	1.490
P43	0.167	0.083
P44	0.360	0.310
P45	0.230	0.220
P46	0.647	0.452
P47	0.237	0.138
P48	0.121	0.052
P49	0.340	0.320

Como se mostró en la Tabla 1, la naturaleza del sustituyente tiene influencia sobre el valor IC₅₀.

Ejemplo 7

Métodos Adicionales

Se siguieron los métodos del Ejemplo 6 con ligeras modificaciones como será aparente para la descripción de abajo.

A. Transformación de las células HEK

Se probó la actividad bloqueadora del canal de calcio tipo-N en las células embrionarias de riñón humano, HEK 293, transfectadas establemente con las subunidades del canal de calcio de tipo-N de cerebro de rata ($\alpha_{1B} + \alpha_{2\delta} +$ subunidades ADNc β_{1b}). Por otra parte, se expresaron transitoriamente los canales de calcio de tipo-N ($\alpha_{1B} + \alpha_{2\delta} +$ subunidades ADNc β_{1b}), los canales de tipo-L ($\alpha_{1B} + \alpha_{2\delta} +$ subunidades ADNc β_{1b}) y los canales de tipo-P/Q ($\alpha_{1B} +$

$\alpha_{2\delta}$ + subunidades ADNc β_{1b}) en las células HEK 293. En pocas palabras, se cultivaron las células en el Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) suplido con suero bovino fetal al 10%, 200 U/ml de penicilina y 0,2 mg/ml de estreptomycin a 37°C con CO₂ al 5%. Al 85% de confluencia se dividieron las células con 0,25% de tripsina/1 mM de EDTA y se sembraron en placa al 10% de confluencia sobre un cubreobjetos de vidrio. Se reemplazó el medio a las 12 horas y las células se transfectaron transitoriamente usando un protocolo estándar de fosfato de calcio y el canal de calcio apropiado de ADNcs. Se suplió el DMEM fresco y se transfirieron las células a 28°C/5% de CO₂. Se incubaron las células de 1 a 2 días para registrar las configuraciones "whole cell".

B. Medición de la Inhibición

Se desarrollaron los experimentos en la técnica "patch clamp" (fijación de membrana), la configuración de "whole cell" usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Burlingame, CA) unido a un ordenador personal equipado con software pCLAMP. Las soluciones de registro externas e internas contenían, respectivamente, BaCl₂ 5 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, TEACl 40 mM, glucosa 10 mM, CsCl 87,5 mM (pH 7,2) y CsMS 108 mM, MgCl₂ 4 mM, EGTA 9 mM, HEPES 9 mM (pH 7,2). Se obtuvieron típicamente las corrientes de un potencial basal de -80 mV a +10 mV usando un software Clampex (Axon Instruments). Típicamente, se obtuvieron primero las corrientes con estimulación de baja frecuencia (0,03 Hz) y se dejó estabilizar previo a la aplicación de los compuestos. Se aplicaron entonces los compuestos durante los trenes de pulso de baja frecuencia durante dos a tres minutos para calcular el bloqueo tónico, y posteriormente se incrementó el pulso de frecuencia a 0,2 Hz para calcular el bloqueo dependiente de la frecuencia. Se analizaron los datos usando un Clampfit (Axon Instruments) y SigmaPlot 4,0 (Jandel Scientific).

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos con varios compuestos de la invención que son selectivos para los canales de tipo-N.

TABLA 2

*Selectividad de Compuestos para los Canales de Ca²⁺ de Tipo-N
Examinado a 0,1 Hz, Ba²⁺ 5 mM*

Compuesto	N-tipo IC ₅₀ (μM)	P/Q-tipo IC ₅₀ (μM)	L-tipo IC ₅₀ (μM)	P/Q:N razón	L:N razón
P1	0.19	0.97	19.6	5.1:1	103:1
P2	0.113	1.632	6.6	14:1	58:1
P4	0.251	>>10	>>10	>>40:1	>>40:1
P5	0.073	5.0	210	69:1	2877:1
P6	0.16	4.5	133	28:1	831:1
P7	0.101	6.5	15.8	64:1	156:1
P8	0.36	3.4	37.1	9.4:1	103:1
P18	0.217	3.59	13.37	17:1	62:1
P29	0.385	26	126	68:1	327:1
P35	0.209	7.03	106	34:1	507:1
P36	0.206	0.93	8.5	5:1	41:1
P47	0.197	1.86	4.37	9:1	22:1

Los resultados mostrados en la Tabla 2 se muestran gráficamente en las Figuras 2-5. Como fue el caso para los valores de IC₅₀, la especificidad para un tipo particular de canal depende de la naturaleza de los sustituyentes.

Ejemplo 8

Bloqueo de los Canales de Tipo-T α_{1G}

Se emplearon las técnicas de "patch clamp" (fijación de membrana) estándar para identificar los bloqueadores de corrientes tipo-T. En pocas palabras, se usaron las líneas celulares HEK previamente descritas que expresan las subunidades α_{1G} humanas establemente para todos los registros (pasaje #: 4-20, 37°C, CO₂ al 5%). Para obtener las corrientes de tipo-T, se colocaron las cápsulas de plástico conteniendo las células semi-confluentes en el portaobjetos de un microscopio ZEISS AXIOVERT S100 después de sustituir el medio de cultivo con una solución externa (ver abajo). Se obtuvieron las configuraciones "whole-cell patches" usando pipetas (de vidrio de boro silicato con filamento, O.D.: 1,5 mm. I.D.: 0,86 mm, 10 cm de largo) fabricadas en un preparador SUTTER P-97 con valores de resistencia de ~5 MΩ (ver mas abajo para el medio interno).

ES 2 295 850 T3

TABLA 3

Solución Externa 500 ml -pH 7,4, 265,5 mOsm

Sal	nM Finales	M almacenados	ml Finales
CsCl	132	1	66
CaCl₂	2	1	1
MgCl₂	1	1	0.5
HEPES	10	0.5	10
glucosa	10	-----	0.9 gramos

TABLA 4

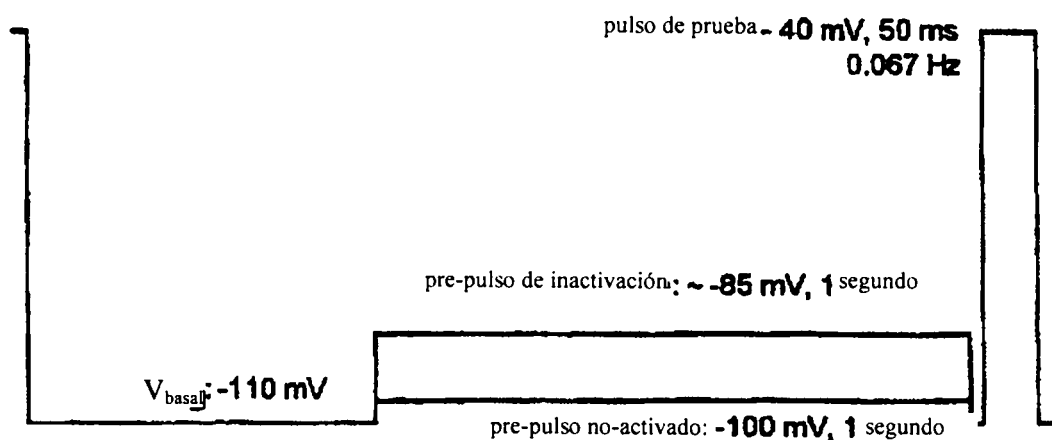
Solución Interna 50 ml -pH 7,3 con CsOH, 270 mOsm

Sal	nM Finales	M almacenados	ml Finales
Sulfonato de metano-Cs	108	-----	1,231 gr/50 ml
MgCl₂	2	1	0.1
HEPES	10	0.5	1
EGTA-Cs	11	0.25	2.2
ATP	2	0.2	0.025 (1 parte alícuota) / 2.5 ml)

Las corrientes de tipo-T fueron obtenidas con seguridad al usar dos protocolos de voltaje:

- (1) "no-inactivante", y de
- (2) "inactivación"

En el protocolo no inactivante, se fija el holding potencial a -110 mV y con un pre-pulso a -100 mV durante un segundo previo al pulso de prueba a -40 mV durante 50 ms; en el protocolo de inactivación, el pre-pulso está a aproximadamente -85 mV durante 1 segundo, que inactiva aproximadamente el 15% de los canales de tipo-T, como se muestra abajo.



Se disolvieron los compuestos prueba en la solución externa, 0,1-0,01% DMSO. Después de 10 m de reposo, se aplicaron por gravedad cercana a la célula usando un tubo de microfil WPI. Se usó el pre-pulso "no-inactivado" para examinar el bloqueo de reposo de un compuesto. Se empleó el protocolo "inactivado" para estudiar el bloqueo dependiente del voltaje, pero se obtuvieron principalmente los datos iniciales mostrados mas abajo usando solo el protocolo no-inactivado. Se muestran los valores de IC₅₀ para varios compuestos de la invención en la Tabla 5.

TABLA 5

Bloqueo de los Canales de Tipo-T α_{1G}

Compuesto	100 mV IC ₅₀ (μ M)	80 mV IC ₅₀ (μ M)
P6	0.081	-
P9	>1	-
P13	<1	-
P15	0.063	-
P17	sin efecto	-
P18	0.035	-
P29	0.033	0.004
P30	>1	-
P31	0.371	-
P33	0.404	-
P35	-	0.141
P36	-	0.055
P37	0.991	0.474
P38	0.699	0.181
P39	2.200	0.768
P41	1.010	0.363
P42	sin efecto	1.840
P43	2.375	0.279
P44	2.600	0.456
P45	10.000	0.833
P46	4.370	0.603
P47	1.436	0.464
P48	1.182	0.395
P49	2.700	0.835

Nuevamente, el patrón de sustitución tiene un impacto dramático sobre el valor de IC₅₀.

Ejemplo 9

Actividad de los Compuestos de la Invención en el Modelo de Dolor Inducido por Formalina

Se midieron los efectos de los compuestos de la invención liberados intratecalmente sobre el modelo de formalina en rata. Se reconstituyeron los compuestos a soluciones de abastecimiento de aproximadamente 10 mg/ml en el propilen glicol. Se eligieron al azar ocho ratas hembra Holtzman de 275-375 g de talla para los compuestos de prueba.

Se usaron los siguientes grupos de estudio, con los compuestos prueba, el vehículo control (el propilen glicol) y la solución salina liberada intraperitonealmente (IP):

TABLA 6

Grupos de Dosis para el Modelo de Formalina

Test/Control	Dosis	Ruta	Ratas por grupo
Compuesto	30 mg/kg	IP	6
Propilen glicol	N/A	IP	4
Solución salina	N/A	IP	7

N/A = No Aplicable

ES 2 295 850 T3

Se tomaron previos a la iniciación de la liberación de la droga de la línea base conductista y los datos de prueba. Estos datos se recogieron de nuevo a tiempos específicos después de la infusión del compuesto prueba o del control.

En la mañana de la prueba, se colocó libremente una pequeña banda de metal (0,5 g) alrededor de la pata derecha trasera. Se colocó la rata en una cámara Plexiglas cilíndrica para adaptación un mínimo de 30 minutos. Se administró el compuesto prueba o el vehículo control 10 minutos previos a la inyección de la formalina (50 μ l de formalina al 5%) en la superficie dorsal de la pata derecha trasera de la rata. Se colocó entonces el animal dentro de la cámara del aparato de formalina automatizado donde se monitoreó el movimiento de la pata inyectada con formalina y el número de estremecimientos contados por minuto en los siguientes 60 minutos. (Ver Malmberg, A. M., y Yaksh, T. L., *Anesthesiology* (1993) 79:270-281.).

Se presentaron los resultados como el Efecto Máximo Posible \pm SEM, donde el control salino = 100%.

TABLA 7

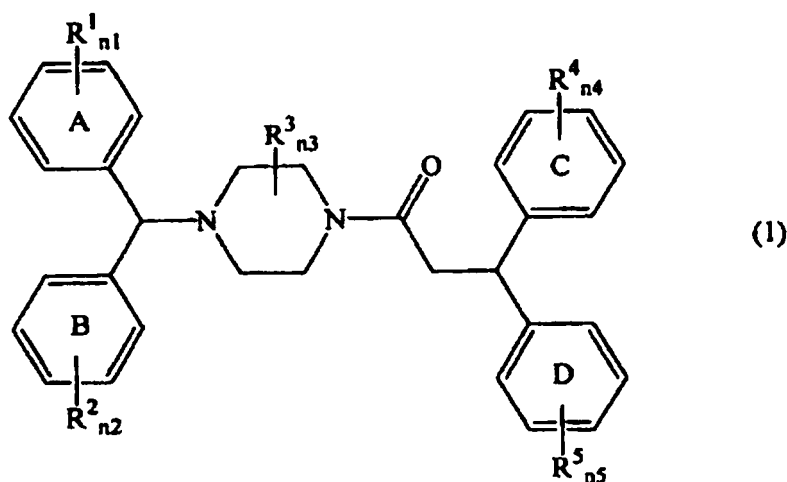
Eficacia de los Compuestos de la Invención en el Modelo de Dolor Inducido por Formalina

Compuesto	Fase I	Fase II	Fase IIA
P2	57\pm14	67\pm10	61\pm11
P7	56\pm12	67\pm6	61\pm11
P8	78\pm5	70\pm15	57\pm18
P18	73\pm17	84\pm12	78\pm13
P29	78\pm17	70\pm10	61\pm9
P35	78\pm8	67\pm8	52\pm11
P36	62\pm14	60\pm10	42\pm9
P47	60\pm7	55\pm8	54\pm9
P48	76\pm13	65\pm11	66\pm14

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula (1) o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma para preparar un medicamento para tratar una enfermedad que se elige del grupo consistiendo del dolor, la apoplejía, la epilepsia, los trastornos de ansiedad, la depresión, la adicción, los trastornos gastrointestinales, los trastornos genitourinarios, la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el cáncer en un sujeto,

donde dicho compuesto de fórmula (1) es:



donde cada R^1 - R^5 es un alquilo (1-10C) sustituido opcional e independientemente, un alqueniilo (2-10C), un alquinilo (2-10C), un arilo (6-10C), un alquilarilo (7-16C) o un alquenilarilo (7-16C) cada uno conteniendo además opcionalmente de 1-4 heteroátomos (N, O o S) y donde dichos sustituyentes opcionales pueden incluir el =O; o

cada uno de R^1 - R^5 es independientemente un halo, un NO_2 , un SO, un SO_2 , una SO_2NH_2 , un -OH, un SH o una NH_2 , y donde R^3 puede ser un ceto si $n^3 = 1$; o

donde dos sustituyentes en posiciones adyacentes sobre el mismo anillo pueden formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros fusionado a dicho anillo sustituido, dicho anillo fusionado sustituido él mismo opcionalmente y conteniendo uno o más heteroátomos (N, S, O);

donde ya sea:

(a) cada uno de n^1 - n^5 es independientemente 0-4, y una combinación de R^1 y R^2 y/o R^4 y R^5 forman un enlace o un puente entre los grupos fenilo A y B y/o C y D; o

(b) uno de n^1 - n^5 es 1-3 y cada uno de los otros n^1 - n^5 son todos 0.

2. El uso de la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 y/o R^4 y R^5 forman un puente de 1-3 miembros entre los anillos fenilo A y B y/o los anillos fenilo C y D.

3. El uso de la reivindicación 2, donde cada puente es $(\text{CR}_2)_m$ donde m es 1-3; $(\text{CR}_2)\text{NR}$ (CR_2), $(\text{CR}_2)\text{O}(\text{CR}_2)$, $(\text{CR}_2)\text{S}(\text{CR}_2)$, donde S está oxidado opcionalmente, el CR_2 , O, NR, y el S oxidado opcionalmente, donde R es un H o un alquilo sustituido opcionalmente, un alqueniilo, un alquinilo, un arilo, un arilalquilo o un arilalqueniilo como se describió en la reivindicación 1.

4. El uso de la reivindicación 1, donde uno de n^1 - n^5 es 1 y los otros n son 0.

5. El uso de la reivindicación 1, donde uno de n^1 - n^5 es 2 y los otros n son 0.

6. El uso de la reivindicación 1, donde uno de n^1 - n^5 es 3 y los otros n son 0.

7. El uso de la reivindicación 1, donde R^3 es un halo, un COOH, un COOEt, un alquilo (1-10C), o un alqueniilo (2-10C) donde el alquilo (1-10C) o el alqueniilo (2-10C) están sustituidos opcionalmente y contienen opcionalmente de 1-4 heteroátomos (N, O o S) y donde dichos sustituyentes opcionales pueden incluir el =O.

ES 2 295 850 T3

8. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (1) se elige del grupo que consiste de:

la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

5 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,5-Di-tert-butil-4-hidroxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

10 la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil-metil)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

15 el Ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

la 1-{4-[(3,5-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

20 la 1-{4-[(4-tert-Butil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2-Difluorometoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

25 la 1-{4-[(2,6-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,5-Dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2,3-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

30 la 3,3-Difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Benciloxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2,4-Dimetil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

35 la 1-{4-[(4-Metoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

40 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

la 3,3-Difenil-1-[4-(fenil-*p*-tolil-metil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Fluoro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

45 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

la 1-[4-(10,10-Dioxo-9,10-dihidro-10lambda*6*tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

50 la 3,3-Difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;

50 la 1-{4-[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

55 la 1-[4-(9H-Fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-[4-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,b]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-(4-Bencidril-piperazin-1-il)-2-(9H-fluoren-9-il)-etanona;

60 la 1-Bencidril-4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona;

la 1-{4-[(2-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

65 la 1-(4-Bencidril-2-metil-piperazin-1-il)-3,3-difenil-propan-1-ona;

ES 2 295 850 T3

el Ácido 4-bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperazin-2-carboxílico;

el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperazin-2-carboxílico;

5 el Ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

10 la Amida del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

el 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carbonitrilo;

la 1-[4-Bencidril-2-(1H-tetrazol-5-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

15 la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(S)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-*fenil-(R)-metil*]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

20 la 1-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-*fenil-metil*]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona; y las sales aceptables farmacológicamente de los mismos.

9. El uso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (1) se elige del grupo que consiste de:

la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

25 la 1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil-metil)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

el Ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

30 la 1-{4-[(2,4-Dimetil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

35 la 1-{4-[(3-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(R)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

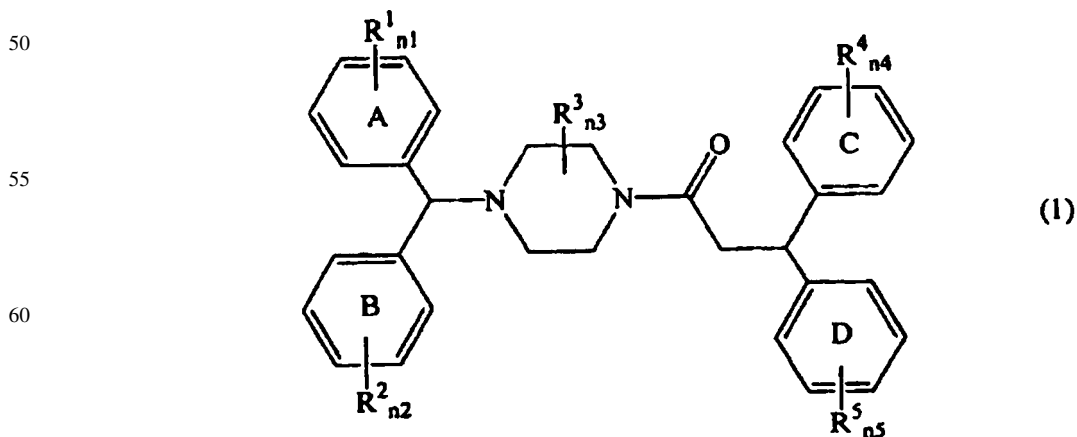
40 la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(S)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la enfermedad es el dolor.

45 11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la enfermedad es la apoplejía.

12. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

ES 2 295 850 T3

donde cada R^1 - R^5 es un alquilo (1-10C) sustituido opcional e independientemente, un alqueno (2-10C), un alquino (2-10C), un arilo (6-10C), un alquilarilo (7-16C) o un alquilarilo (7-16C) cada uno conteniendo además opcionalmente de 1-4 heteroátomos (N, O o S) y donde dichos sustituyentes opcionales pueden incluir el =O; o

5 cada uno de R^1 - R^5 es independientemente un halo, un NO_2 , un SO, un SO_2 , una SO_2NH_2 , un -OH, un SH o una NH_2 , y donde R^3 puede ser un ceto si $n^3 = 1$; y

donde dos sustituyentes en posiciones adyacentes sobre el mismo anillo pueden formar un anillo saturado o insaturado de 3-7 miembros fusionado a dicho anillo sustituido, dicho anillo fusionado sustituido él mismo opcionalmente
10 y conteniendo uno o más heteroátomos (N, S, O);

donde ya sea:

(a) cada uno de n^1 - n^5 es independientemente 0-4, y una combinación de R^1 y R^2 y/o R^4 y R^5 forman un enlace o
15 un puente entre los grupos fenilo A y B y/o C y D; o

(b) uno de n^1 - n^5 es 1-3 y cada uno de los otros n^1 - n^5 son todos 0.

13. El compuesto de la reivindicación 12 donde R^1 y R^2 y/o R^4 y R^5 forman un puente de 1-3 miembros.
20

14. El compuesto de la reivindicación 12, donde cada puente es $(\text{CR}_2)_m$ donde m es 1-3; $(\text{CR}_2)\text{NR}$ (CR_2), $(\text{CR}_2)\text{O}$ (CR_2), $(\text{CR}_2)\text{S}(\text{CR}_2)$, donde S está oxidado opcionalmente, el CR_2 , O, NR, y el S oxidado opcionalmente, donde R es un H o un alquilo sustituido opcionalmente, un alqueno, un alquino, un arilo, un arilalquilo o un arilalqueno como se describió en la reivindicación 12.
25

15. El compuesto de la reivindicación 12, donde uno de n^1 - n^5 es 1 y los otros n son 0.

16. El compuesto de la reivindicación 12, donde uno de n^1 - n^5 es 2 y los otros n son 0.

17. El compuesto de la reivindicación 12, donde uno de n^1 - n^5 es 3 y los otros n son 0.
30

18. El compuesto de la reivindicación 12, donde R^3 es un halo, un COOH, un COOEt, un alquilo (1-10C), o un alqueno (2-10C) donde el alquilo (1-10C) o el alqueno (2-10C) están sustituidos opcionalmente y contienen opcionalmente de 1-4 heteroátomos (N, O o S) y donde dichos sustituyentes opcionales pueden incluir el =O.
35

19. El compuesto de la reivindicación 12 que se elige del grupo que consiste de:

la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

40 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,5-Di-tert-butil-4-hidroxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

45 el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil-metil)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

50 el Ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

la 1-{4-[(3,5-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

55 la 1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-tert-Butil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2-Difluorometoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

60 la 1-{4-[(2,6-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3,5-Dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

65 la 1-{4-[(2,3-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 3,3-Difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;

ES 2 295 850 T3

- la 1-{4-[(4-Benciloxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(2,4-Dimetil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 5 la 1-{4-[(4-Metoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(4-Hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 10 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;
- la 3,3-Difenil-1-{4-(fenil-*p*-tolil-metil)-piperazin-1-il}-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(4-Fluoro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 15 la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;
- la 1-[4-(10,10-Dioxo-9,10-dihidro-10 λ *6*tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 20 la 3,3-Difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(3,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 25 la 1-[4-(9H-Fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-[4-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,b]ciclohepten-5-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 30 la 1-(4-Bencidril-piperazin-1-il)-2-(9H-fluoren-9-il)-etanona;
- la 1-Bencidril-4-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-ona;
- la 1-{4-[(2-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 35 la 1-{4-[(3-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-(4-Bencidril-2-metil-piperazin-1-il)-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 40 el Ácido 4-bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperazin-2-carboxílico;
- el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperazin-2-carboxílico;
- 45 el Ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;
- el Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;
- 50 El Ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazín-2-carboxílico;
- El Éster etílico del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazín-2-carboxílico;
- la Amida del ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;
- 55 el 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carbonitrilo;
- la 1-[4-Bencidril-2-(1H-tetrazol-5-il)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;
- 60 la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(R)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;
- la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-*fenil-(S)-metil*]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona; y
- la 1-{4-[(4-Hidroxi-fenil)-*fenil-metil*]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona; y las sales aceptables farmacológicamente de los mismos.
- 65 20. El compuesto de la reivindicación 12, donde el compuesto se elige del grupo que consiste de:
- la 3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-propan-1-ona;

ES 2 295 850 T3

la 1-[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil-metil)-piperazin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona;

el Ácido 4-bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperazin-2-carboxílico;

5 la 1-{4-[(2,4-Dimetil-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

10 la 1-{4-[(2-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(3-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(R)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona; y

15 la 1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-(S)-metil]-piperazin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona;

y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

20 21. Un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20 para usarse en la terapia.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 12-20 dosificado con un excipiente aceptable farmacéuticamente.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto	Nombre	Estructura
P1	3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-piperacin-1-il}-propan-1-ona	
P2	3,3-Difenil-1-{4-[fenil-(3-trifluorometil-fenil)-metil]-piperacin-1-il}-propan-1-ona	
P4	1-{4-[(3,5-Di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P5	Éster etílico del ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacina-2-carboxílico	
P6	1-{4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P7	1-4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-il-fenil-metil)-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P8	ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacina-2-carboxílico	

Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P9	1-{4-[(3,5-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P10	1-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P11	1-{4-[(4-terc-Butil-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P12	1-{4-[(2-Difluorometoxi-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P13	1-{4-(2,6-Dicloro-fenil)-fenil-metil}-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P14	1-{4-(3,5-Dimetoxi-fenil)-fenil-metil}-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P15	1-{4-(2,3-Dicloro-fenil)-fenil-metil}-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	

Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P16	3,3-difenil-1-[4-(9H-xanten-9-il)-piperacin-1-il]-propan-1-ona	
P17	1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P18	1-[4-(2,4-Dimetil-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P20	1-[4-(4-Metoxi-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P21	1-[4-(4-Hdroxi-3,5-dimetoxi-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il}-3,3-difenil-propan-1-ona	
P22	3,3-Difenil-1-[4-[fenil-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-piperacin-1-il]-propan-1-ona	

Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P23	3,3-Difenil-1-[4-(fenil-p-tolil-metil)-piperacin-1-il]-propan-1-ona	
P24	1-[4-[(4-Fluoro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P25	3,3-Difenil-1-[4-[[fenil-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-metil]-piperacin-1-il]-propan-1-ona	
P27	1-[4-(10,10-Dioxo-9,10-dihidro-10landa*6*-tioxanten-9-il)-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P28	3,3-difenil-1-[4-(9H-tioxanten-9-il)-piperacin-1-il]-propan-1-ona	
P29	1-[4-[(2,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P30	1-[4-[(3,4-Dicloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	

Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P31	1-[4-(9H-Fluoren-9-il)-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P32	1-[4-(10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P33	1-(4-Bencidril-piperacin-1-il)-2-(9H-fluoren-9-yl)-etanona	
P34	1-Bencidril-4-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-ona	
P35	1-[4-[(2-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P36	1-[4-[(3-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperacin-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P37	1-(4-Bencidril-2-metil-piperacin-1-il)-3,3-difenil-propan-1-ona	

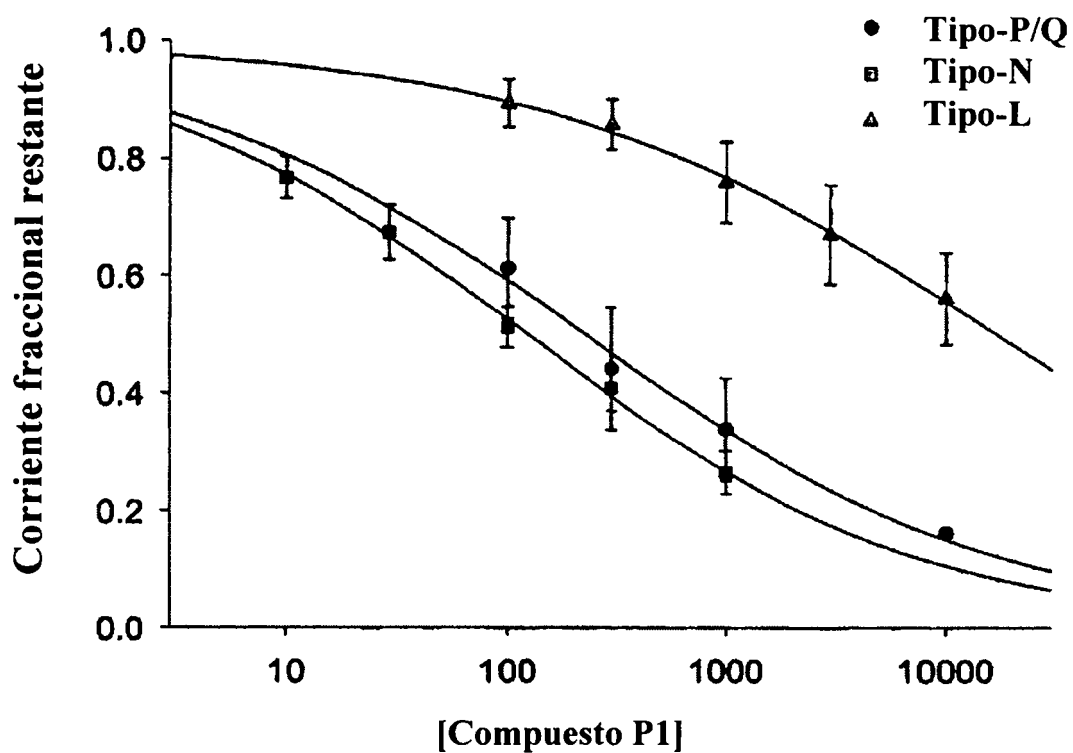
Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P38	Ácido 4-Bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperacin-2-carboxílico	
P39	Éster etílico del ácido 4-Bencidril-1-(2-9H-fluoren-9-il-acetil)-piperacin-2-carboxílico	
P40	Acido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-carboxílico	
P41	Éster etílico del ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-carboxílico	
P42	Acido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-carboxílico	
P43	Éster etílico del ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-carboxílico	
P44	Amida del ácido 4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacin-2-carboxílico	
P45	4-Bencidril-1-(3,3-difenil-propionil)-piperacina-2-carbonitrilo	

Figura 1

Compuesto	Nombre	Estructura
P46	1-[4-Bencil-2-(1H-tetrazol-5-il)-piperacil-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P47	1-[4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperacil-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P48	1-[4-[(4-Cloro-fenil)-fenil-metil]-piperacil-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	
P49	1-[4-[(4-Hidroxi-fenil)-fenil-metil]-piperacil-1-il]-3,3-difenil-propan-1-ona	

Figura 1

Selectividad del compuesto P1 para los Canales Ca²⁺ del tipo -N

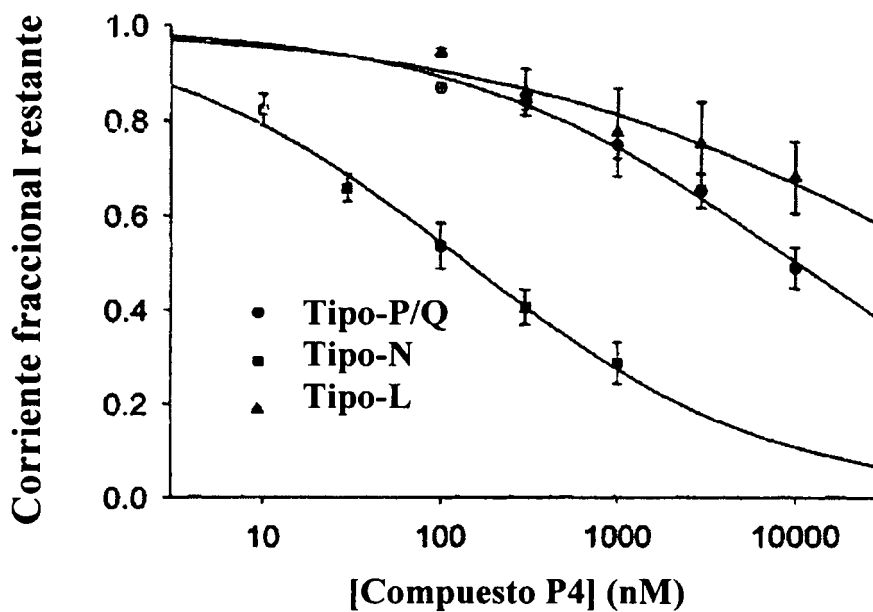
Tipo-P/Q $IC_{50} = 966 \pm 461$ nM (n=7)

Tipo-N $IC_{50} = 190 \pm 70$ nM (n=10)

Tipo-L $IC_{50} >> 10$ μ M (estimado: 19.6 ± 9.2 μ M) (n=5)

Figura 2

Efecto del Compuesto P4 sobre varios canales Canales de Ca²⁺



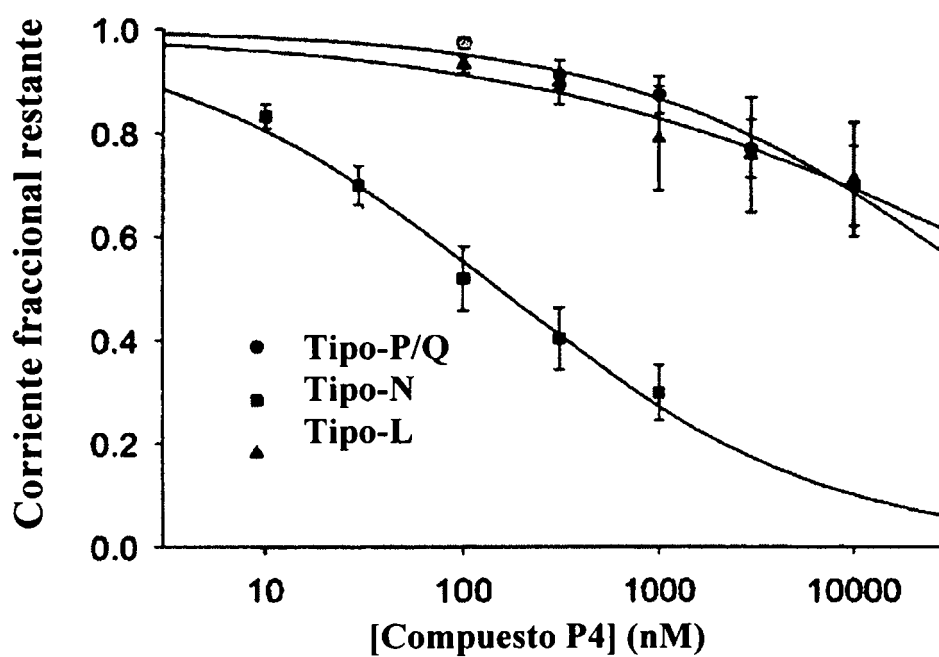
IC_{50} Tipo-P/Q = 7592 ± 1076 nM (n=4)

IC_{50} Tipo-N = 185 ± 68 nM (n=5)

IC_{50} Tipo-L $\gg 10$ μ M (n=5)

Figura 3

Efecto del Compuesto P4 sobre varios canales Canales de Ca²⁺



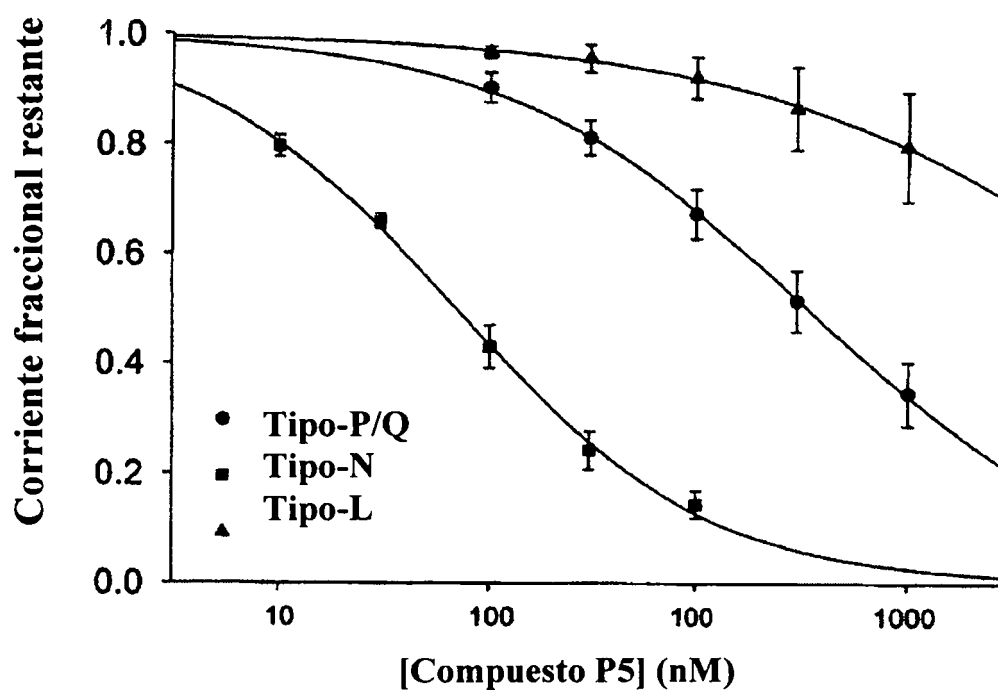
IC_{50} Tipo-P/Q \gg 10 μ M (n=5)

IC_{50} Tipo-N = 251 \pm 103 nM (n=6)

IC_{50} Tipo-L \gg 10 μ M (n=5)

Figura 4

Selectividad del compuesto P5 para los Canales Ca²⁺ del tipo -N



Tipo-P/Q IC₅₀ = 5.028 ± 1.979 μM (n=6)
 Tipo -N IC₅₀ = 0.073 ± 0.01 μM (n=5)
 Tipo-L IC₅₀ = 210 ± 130 μM (n=6)

Figura 5

Selectividad del compuesto P6 para los Canales Ca²⁺ del tipo -N

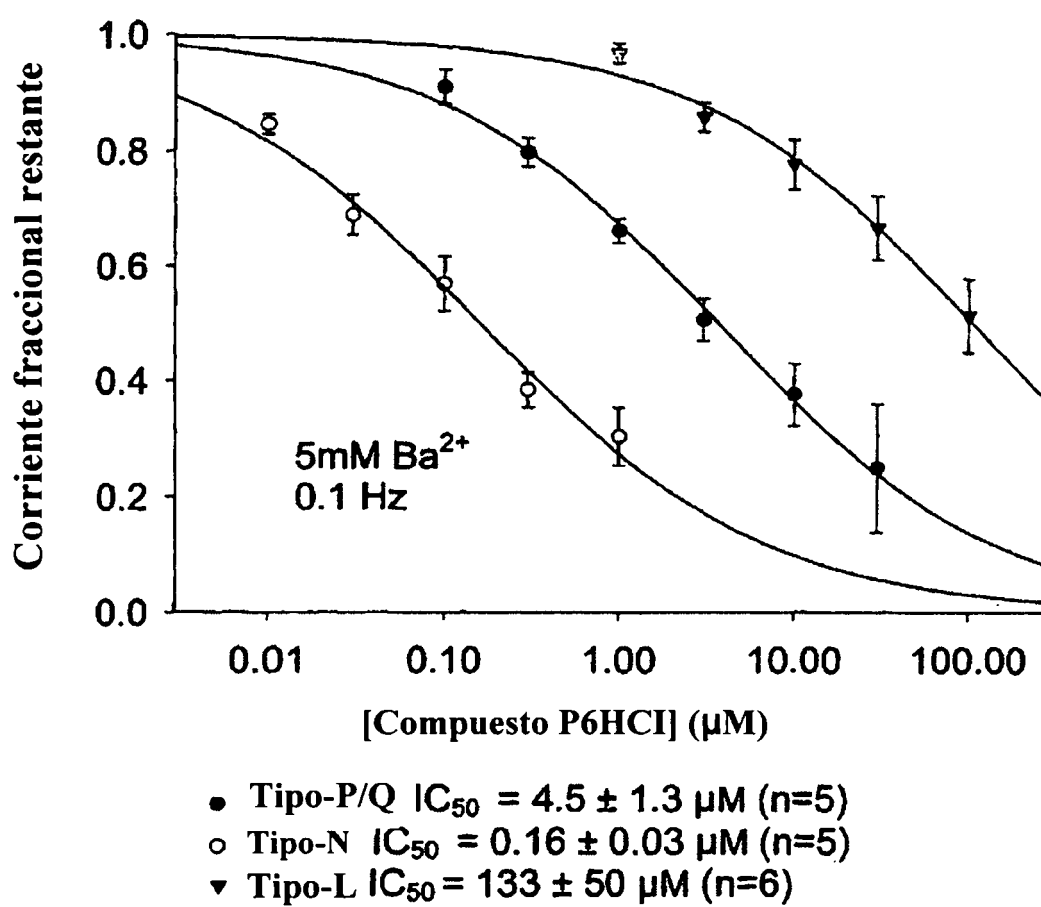
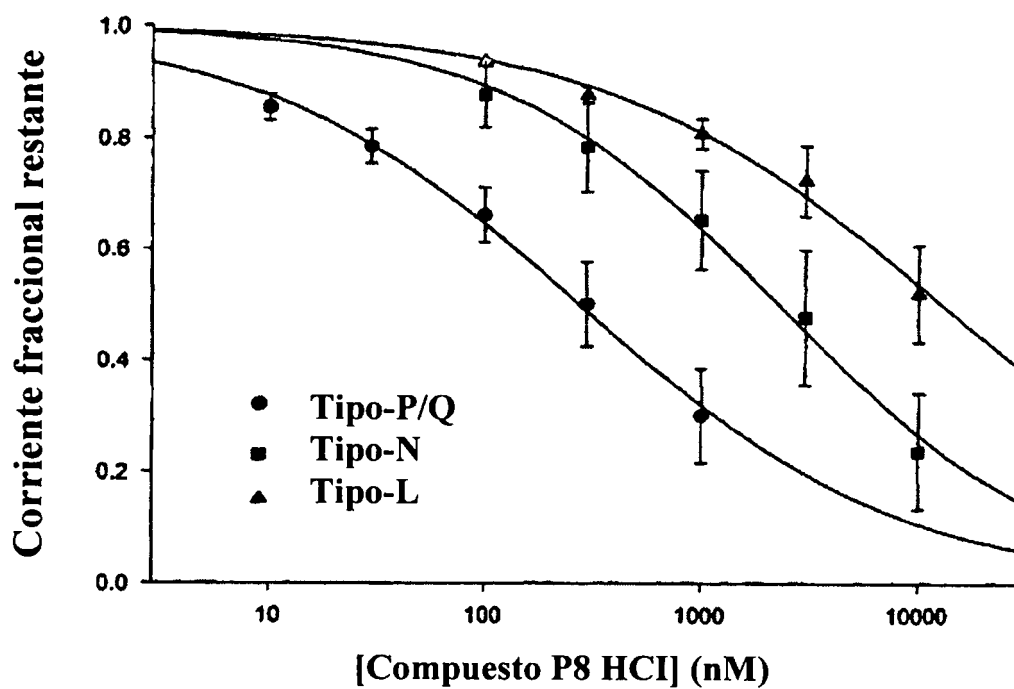


Figura 6

Selectividad del compuesto P8 para los Canales Ca²⁺ del tipo -N



Tipo P/Q $IC_{50} = 3.383 \pm 1.455 \mu\text{M}$ (n=5)
 Tipo-N $IC_{50} = 0.359 \pm 0.135 \mu\text{M}$ (n=5)
 Tipo-L $IC_{50} = 37.140 \pm 20.930 \mu\text{M}$ (n=5)

Figura 7