



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 275**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 211/96 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03813610 .7**

86 Fecha de presentación : **17.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1578425**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Derivados de 1-piperidin-3-il-4-piperidin-4-il-piperazina sustituida y su uso como antagonistas de la neurocinina.**

30 Prioridad: **23.12.2002 WO PCT/EP02/14835**

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

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

72 Inventor/es: **Janssens, Frans Eduard;**
Sommen, François, Maria;
De Boeck, Benoît, Christian, Albert, Ghislain y
Leenaerts, Joseph, Elisabeth

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 297 275 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 1-piperidin-3-il-4-piperidin-4-il-piperazina sustituida y su uso como antagonistas de la neurocinina.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a derivados de 1-piperidin-3-il-4-piperidin-4-il-piperazina sustituida que tienen actividad antagonista de neurocininas, en particular actividad antagonista de NK₁, una actividad antagonista de NK₁/NK₃ combinada y una actividad antagonista de NK₁/NK₂/NK₃ combinada, a su preparación, a composiciones que los comprenden y a su uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de la esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

15 **Antecedentes de la invención**

Las taquicininas pertenecen a una familia de péptidos cortos que están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico de mamíferos (Bertrand y 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 sensitivas periféricas están implicadas en la inflamación neurógena. En la médula espinal/sistema nervioso central, las taquicininas pueden desempeñar un papel en la transmisión/percepción del dolor y en algunos reflejos y comportamientos autónomos. Las tres taquicininas principales son la sustancia P (SP), la neurocinina A (NK_A) y la neurocinina B (NK_B) con afinidad preferente por tres subtipos de receptor distintos, denominados NK₁, NK₂ y NK₃, respectivamente. Sin embargo, los estudios funcionales en receptores clonados sugieren una fuerte interacción cruzada funcional entre las 3 taquicininas y sus correspondientes receptores (Maggi y Schwartz, Trends Pharmacol. Sci. 18: 351-355 (1997)).

Las diferencias entre especies en la estructura de los receptores NK₁ son responsables de las diferencias de potencia relacionadas con la especie de los antagonistas de NK₁ (Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995); Regoli *et al.*, Pharmacol. Rev. 46(4):551-599 (1994)). El receptor NK₁ humano se asemeja estrechamente al receptor NK₁ de las cobayas y de los jerbos, pero difiere marcadamente del receptor NK₁ de roedores. El desarrollo de los antagonistas de neurocininas ha conducido hasta la fecha a una serie de compuestos peptídicos de los cuales podría preverse que son metabólicamente demasiado lábiles para emplearse como sustancias farmacéuticamente activas (Longmore J. *et al.*, DN&P 8(1):5-23 (1995)).

Las taquicininas están implicadas en la esquizofrenia, depresión, estados de ansiedad (relacionados con estrés), emesis, respuestas inflamatorias, contracción del músculo liso y percepción del dolor. Están en desarrollo antagonistas de neurocininas para indicaciones tales como emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción y nocicepción. En particular, los antagonistas de NK₁ tienen un elevado potencial terapéutico en la emesis y la depresión y los antagonistas de NK₂ tienen un elevado potencial terapéutico en tratamientos del asma. Los antagonistas de NK₃ parecen desempeñar un papel en el tratamiento del dolor/inflamación (Giardina, G. *et al.* Exp. Opin. Ther. Patents, 10(6): 939-960 (2000)) y la esquizofrenia.

45 **Esquizofrenia**

Se mostró recientemente que el antagonista de NK₃ SR142801 (Sanofi) tiene actividad antipsicótica en pacientes esquizofrénicos sin afectar a síntomas negativos (Arvantis, L. ACNP Meeting, diciembre de 2001). La activación de los receptores NK₁ provoca ansiedad, los acontecimientos estresantes suscitan niveles plasmáticos elevados de sustancia P (SP) y se notifica que los antagonistas de NK₁ son ansiolíticos en varios modelos animales. El antagonista de NK₁ de Merck, MK-869, muestra efectos antidepresivos en la depresión mayor, pero los datos no son concluyentes debido a una elevada tasa de respuesta a placebo. Además, se mostró que el antagonista de NK₁ de Glaxo-Welcome, (S)-GR205.171, potencia la liberación de dopamina en la corteza frontal pero no en el cuerpo estriado (Lejeune *et al.* Soc. Neurosci., noviembre de 2001). Por tanto, se plantea la hipótesis de que el antagonismo de NK₃ en combinación con el antagonismo de NK₁ podría ser beneficioso frente a síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia.

55 **Ansiedad y depresión**

La depresión es uno de los trastornos afectivos más comunes de la sociedad moderna con una prevalencia alta y todavía en aumento, particularmente en los miembros más jóvenes de la población. Se estima actualmente que las tasas de prevalencia durante la vida de la depresión mayor (DM, DSM-IV) son del 10-25% para las mujeres y del 5-12% para los hombres, por lo cual en aproximadamente el 25% de los pacientes la DM durante la vida es recurrente, sin recuperación completa entre los episodios y superpuesta al trastorno distímico. Existe una elevada comorbilidad de depresión con otros trastornos mentales y, particularmente en la población más joven, una elevada asociación con la drogadicción y el alcoholismo. En vista del hecho de que la depresión afecta principalmente a la población de entre 18 y 44 años de edad por ejemplo, la población más productiva, es obvio que se impone una elevada carga a los individuos, familias y a toda la sociedad.

Entre todas las posibilidades terapéuticas, la terapia con antidepresivos es incontestablemente la más eficaz. Se han desarrollado e introducido en el mercado un gran número de antidepresivos en el transcurso de los últimos 40 años. No obstante, ninguno de los antidepresivos actuales cumple todos los criterios de un fármaco ideal (elevada eficacia terapéutica y profiláctica, rápido comienzo de la acción, seguridad a corto y largo plazo completamente satisfactoria, farmacocinética sencilla y favorable) o carece de efectos secundarios que de una u otra forma limiten su uso en todos los grupos y subgrupos de los pacientes deprimidos.

Dado que no existe actualmente tratamiento de la causa de la depresión, ni parece inminente, y ningún antidepresivo es eficaz en más del 60-70% de los pacientes; está justificado el desarrollo de un nuevo antidepresivo que pueda salvar cualquiera de las desventajas de los fármacos disponibles.

Varios hallazgos indican una implicación de la SP en los estados de ansiedad relacionados con estrés. La inyección central de SP induce una respuesta cardiovascular que se asemeja a la reacción de "lucha o huida" clásica caracterizada fisiológicamente por dilatación vascular en los músculos esqueléticos y disminución de los flujos sanguíneos mesentérico y renal. Esta reacción cardiovascular está acompañada por una respuesta conductual observada en roedores tras estímulos nocivos o estrés (Culman y Unger, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73:885-891 (1995)). En ratones, los agonistas y antagonistas de NK₁ administrados de manera central son ansiogénicos y ansiolíticos, respectivamente (Teixeira *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 311:7-14 (1996)). La capacidad de los antagonistas de NK₁ para inhibir los hipidos inducidos por la SP (o mediante choque eléctrico; Ballard *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (2001)) podría corresponder a su actividad antidepresiva/ansiolítica, ya que en los jerbos los hipidos desempeñan un papel como señal de alerta o aviso frente a sus congéneres.

El receptor NK₁ está ampliamente distribuido en todo el sistema límbico y rutas de procesamiento del miedo del cerebro, incluyendo el núcleo amigdalino, hipocampo, tabique, hipotálamo y sustancia gris periacueductal. Adicionalmente, se libera sustancia P de manera central en respuesta a estímulos traumáticos o nocivos y la neurotransmisión asociada a la sustancia P puede contribuir o estar implicada en la ansiedad, miedo y alteraciones emocionales que acompañan a trastornos afectivos tales como depresión y ansiedad. En apoyo de esta opinión, pueden observarse cambios en el contenido en sustancia P en regiones diferenciadas del cerebro en respuesta a estímulos estresantes (Brodin *et al.*, *Neuropeptides* 26:253-260 (1994)).

La inyección central de miméticos de la sustancia P (agonistas) induce una gama de alteraciones cardiovasculares y conductuales defensivas que incluyen aversión de lugar condicionada (Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73:354-356 (1988)), reflejo de sobresalto acústico potenciado (Krase *et al.*, *Behav. Brain. Res.* 63:81-88 (1994)), vocalizaciones en situación de malestar, comportamiento de fuga (Kramer *et al.*, *Science* 281:1640-1645 (1998)) y ansiedad en el laberinto en cruz elevado (Aguiar y Brandao, *Physiol. Behav.* 60: 1183-1186 (1996)). Estos compuestos no modificaron la acción motora ni la coordinación en el aparato de varilla rotatoria (*rotarod*) o la deambulación en una jaula de actividades. Se produce regulación por disminución de la biosíntesis de sustancia P en 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 manera similar, puede antagonizarse una respuesta de vocalización inducida por agonistas de NK₁ administrados de manera central en cobayas mediante antidepresivos tales como imipramina y fluoxetina así como L-733.060, un antagonista de NK₁. Estos estudios proporcionan evidencia que sugiere que el bloqueo de los receptores NK₁ centrales puede inhibir el estrés psicológico de una manera que se asemeja a la de los antidepresivos y ansiolíticos (Rupniak y Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)), pero sin los efectos secundarios de las presentes medicaciones.

Emesis

Las náuseas y los vómitos se encuentran entre los efectos secundarios más molestos de la quimioterapia contra el cáncer. Estos reducen la calidad de vida y pueden producir que los pacientes retrasen o rechacen fármacos potencialmente curativos (Kris *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 3:1379-1384 (1985)). La incidencia, intensidad y patrón de la emesis están determinados por diferentes factores, tales como el agente quimioterápico, la dosificación y la vía de administración. Normalmente, la emesis temprana o aguda comienza en el plazo de las primeras 4 h tras la administración de la quimioterapia, alcanzando un pico entre 4 h y 10 h, y disminuye en de 12 a 24 h. Se observa emesis retardada (que se desarrolla tras 24 h y que continúa hasta 3-5 días tras la quimioterapia) con la mayoría de los fármacos quimioterápicos "altamente emetógenos" (nivel 4 y 5 según Hesketh *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 15:103 (1997)). En seres humanos, estos tratamientos anticancerígenos "altamente emetógenos", incluyendo cis-platino, inducen emesis aguda en > 98% y emesis retardada en el 60-90% de los pacientes con cáncer.

Modelos animales de quimioterapia tales como emesis inducida por cisplatino en hurones (Rudd y Naylor, *Neuropharmacology* 33:1607-1608 (1994); Naylor y Rudd, *Cancer. Surv.* 21:117-135 (1996)) han pronosticado satisfactoriamente la eficacia clínica de los antagonistas del receptor de 5-HT₃. Aunque este descubrimiento condujo a una terapia satisfactoria para el tratamiento de las náuseas inducidas por la radiación y la quimioterapia en pacientes con cáncer, los antagonistas de 5-HT₃ tales como ondansetrón y granisetron (o bien asociados o bien no asociados con dexametasona) son eficaces en el control de la fase emética aguda (las primeras 24 h) pero sólo pueden reducir el desarrollo de la emesis retardada (> 24 h) con escasa eficacia (De Mulder *et al.*, *Annals of Internal Medicine* 113:834-840 (1990); Roila, *Oncology* 50:163-167 (1993)). A pesar de estos tratamientos actualmente más eficaces para la prevención tanto de la emesis aguda como retardada, todavía el 50% de los pacientes padecen vómitos y/o náuseas retrasados (Antiemetic Subcommittee, *Annals Oncol.* 9:811-819 (1998)).

A diferencia de los antagonistas de 5-HT₃, se ha mostrado ahora que 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 y Kramer, Trends Pharmacol. Sci. 20:1-12 (1999)) inhiben no sólo la emesis aguda sino también la fase retardada de la emesis inducida por 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 “retardada” en el hombre en ausencia de terapia concomitante (Cocquyt *et al.*, Eur. J. Cancer 37:835-842 (2001); Navari *et al.*, N. Engl. J. Med. 340:190-195 (1999)). Cuando se administra junto con dexametasona y antagonistas de 5-HT₃, además, se ha mostrado que los antagonistas de NK₁ (tales 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 un papel principal en la regulación de la emesis. Los antagonistas de NK₁ son activos frente a una 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 tanto un requisito previo para la actividad antiemética de estos compuestos. Puede usarse la emesis inducida por loperamida en hurones como un modelo de selección rápido y fiable para determinar la actividad antiemética de los antagonistas de NK₁. Se ha demostrado una evaluación adicional de su valor terapéutico en el tratamiento tanto de la fase aguda como retardada de la emesis inducida por cisplatino en el modelo de hurón establecido (Rudd *et al.*, Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1994)). Este modelo estudia tanto la emesis “aguda” como “retardada” tras la administración de cisplatino y se ha validado en cuanto a su sensibilidad a los antagonistas del receptor de 5-HT₃, glucocorticoides (Sam *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 417:231-237 (2001)) y otras exposiciones farmacológicas. Es improbable que cualquier antiemético futuro encuentre aceptación clínica a menos que trate de manera satisfactoria tanto la fase “aguda” como la “retardada” de la emesis.

Síndrome del intestino irritable (SII)

Los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) experimentan un deterioro de la calidad de vida, y utilizan recursos de atención sanitaria de manera extensa dado que buscan mejores “soluciones” (incluyendo investigaciones repetidas innecesarias o incluso cirugía). Aunque estos pacientes padecen un trastorno “benigno” (en otras palabras, no morirán ni desarrollarán nunca complicaciones significativas), no obstante producen una carga económica significativa por la utilización extensa de recursos de atención sanitaria y la ausencia del trabajo.

Se ha publicado un número razonable de publicaciones preclínicas sobre el papel de los receptores NK₁ en el dolor visceral. Usando ratones deficientes en el receptor NK₁ y antagonistas de NK₁ en modelos animales, diferentes grupos han demostrado el importante papel desempeñado por el receptor NK₁ en la hiperalgesia y el dolor visceral. La distribución de los receptores NK₁ y la sustancia P favorece un papel importante en el dolor visceral en lugar del somático. De hecho, más del 80% de los nervios aferentes primarios viscerales contienen sustancia P en comparación con sólo el 25% de los nervios aferentes cutáneos. Los receptores NK₁ también están implicados 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 este papel doble tanto en la motilidad gastrointestinal como en la nocicepción, se considera que los antagonistas de NK₁ tienen potencial para mejorar los síntomas en pacientes con SII.

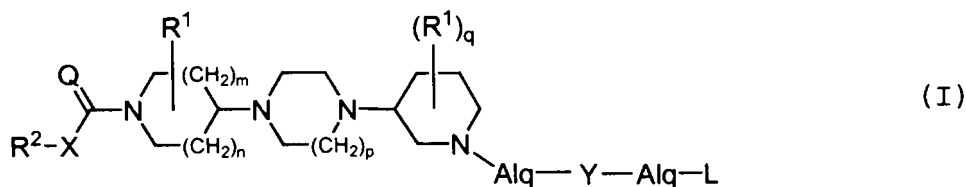
Antecedentes de la técnica anterior

Se publicaron compuestos que contienen el resto 1-piperidin-4-il-piperazinilo en el documento WO 97/16440-A1, publicado el 9 de mayo de 1997 por Janssen Pharmaceutica N.V. para su uso como antagonistas de la sustancia P, en el documento WO 02/32867, publicado el 25 de abril de 2002 por Glaxo Group Ltd. por sus ventajas especiales como antagonistas de neurocininas (más específicamente se describieron derivados de amida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidin-1-carboxílico), en el documento WO 01/30348-A1, publicado el 3 de mayo de 2001 por Janssen Pharmaceutica N.V., para su uso como antagonistas de la sustancia P para influir en el sistema de ciclos circadianos, y en el documento WO 02/062784-A1, publicado el 15 de agosto de 2002 por Hoffmann-La Roche AG para su uso como antagonistas de neurocinina 1.

Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la sustitución del resto piperazinilo, siendo un resto piperidinilo sustituido, así como en su capacidad mejorada como antagonistas de neurocininas potentes, activos por vía oral o central con valor terapéutico, especialmente para el tratamiento de la esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados novedosos de 1-piperidin-3-il-4-piperidin-4-il-piperazina sustituida (I)



15 a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, a las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y a la forma de N-óxido de los mismos, en los que:

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

20 m es un número entero, igual a 1 ó 2, siempre y cuando m es 2, entonces n es 1;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

q es un número entero igual a 0 ó 1;

25 Q es O o NR³;

X es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -O-, -S- o -NR³-;

30 cada R³ independientemente entre sí, es hidrógeno o alquilo;

cada R¹ independientemente entre sí, se selecciona del grupo de Ar¹, Ar¹-alquilo y di(Ar¹)-alquilo;

R² es Ar², Ar²-alquilo, di(Ar²)-alquilo, Het¹ o Het¹-alquilo;

35 Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R o >C=N-R, en las que R es CN o nitro;

40 cada Alq representa, independientemente entre sí, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, saturado o insaturado, bivalente que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; cada radical opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, formilo y amino;

45 L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxilo, Ar³-oxilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, mono y di(alquil)amino, mono y di(Ar³)amino, Ar³, Ar³-carbonilo, Het² y Het²-carbonilo;

Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de halógeno, alquilo, ciano, aminocarbonilo y alquiloxilo;

50 Ar² es naftalenilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de halógeno, nitro, amino, mono y di(alquil)amino, ciano, alquilo, hidroxilo, alquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y mono y di(alquil)aminocarbonilo;

55 Ar³ es naftalenilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de alquiloxilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, Ar¹-carboniloxicarbonilo, piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, amino y ciano;

60 Het¹ es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo y 4a,8a-dihidro-2H-cromenilo; cada radical heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno, oxo y alquilo;

65 Het² es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de tetrahidrofurano, pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y tria-

ES 2 297 275 T3

zínico; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de benzopiperidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, cromenilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzo y octahidrobenczo[1,4]dioxilo; cada radical puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹-alquilo, Ar¹-alquiloxialquilo, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxycarbonilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, oxo y oxazolilo; y

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que:

n es 1;

m es 1;

p es 1;

q es 0;

Q es O;

X es un enlace covalente;

cada R¹ es Ar¹ o Ar¹-alquilo;

R² es Ar²;

Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂- o >C=CH-R o >C=N-R, en las que R es CN o nitro;

cada Alq representa, independientemente entre sí, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado bivalente que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; cada radical opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales hidroxilo;

L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxilo, alquilcarboniloxilo, mono y di(alquilo)amino, mono y di(Ar³)-amino, Ar³, Het² y Het²-carbonilo;

Ar¹ es fenilo;

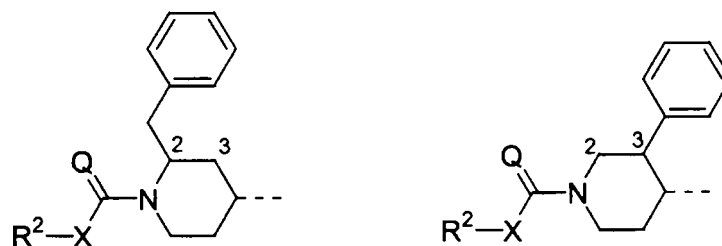
Ar² es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales alquilo;

Ar³ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de alquiloxilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, Ar¹-carboniloxycarbonilo y ciano;

Het² es un radical heterocíclico seleccionado del grupo de tetrahidrofurano, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo e imidazo-[2,1-b]tiazolilo; cada radical opcionalmente sustituido con uno o más radicales Ar¹-alquiloxialquilo, halógeno, alquilo, alquilcarbonilo, piridinilo u oxazolilo; y

alquilo es un radical hidrocarbonado lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno e hidroxilo.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que R¹ es Ar¹-metilo y está unido a la posición 2 o R¹ es Ar¹ y está unido a la posición 3, tal como se pone como ejemplo en cualquiera de las siguientes fórmulas para compuestos según la fórmula (I) en los que m y n son iguales a 1 y Ar es un fenilo no sustituido.



Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que el resto $R^2-X-C(=Q)$ es 3,5-di(trifluorometil)fenilcarbonilo.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que p es 1.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que Y es $C(=O)-$.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que Alq es un enlace covalente.

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en los que L es Het^2 .

Más en particular, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo, en el que el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo de compuestos con número de compuesto 25, 48, 79, 39, 15, 41, 64, 88, 50, 59 y 3, tal como se menciona en una cualquiera de las tablas 1-2 adicionalmente en esta solicitud.

En el marco de esta solicitud, alquilo se define como un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado monovalente que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo; alquilo define además un radical hidrocarbonado saturado cíclico monovalente que tiene desde 3 hasta 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 de carbono con uno o más radicales fenilo, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo hidroxialquilo, en particular hidroximetilo e hidroxietilo y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

En el marco de esta solicitud, halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo.

En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" se quiere decir un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo.

En el marco de esta solicitud, especialmente en el resto $Alq^a-Y-Alq^b$ en la fórmula (I), cuando dos o más elementos consecutivos de dicho resto indican un enlace covalente, entonces se indica un enlace covalente sencillo. Por ejemplo, cuando Alq^a e Y indican ambos un enlace covalente y Alq^b es CH_2 , entonces el resto $Alq^a-Y-Alq^b$ indica $-CH_2$. De manera similar, si Alq^a , Y y Alq^b indican cada uno un enlace covalente y L indica H , entonces el resto $Alq^a-Y-Alq^b$ indica $-H$.

Se definen las sales farmacéuticamente aceptables para comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos según la fórmula (I) pueden formar. Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma básica de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo un ácido hidrácido, 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.

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de metal o amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e

ES 2 297 275 T3

inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

5

A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiado.

La expresión sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos, pueden formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

Las formas de N-óxido de los compuestos según la fórmula (I) pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en el denominado N-óxido, particularmente los N-óxidos en los que uno o más nitrógenos terciarios (por ejemplo del radical piperazinilo o piperidinilo) están N-oxidados. Tales N-óxidos puede obtenerlos fácilmente un experto sin ninguna habilidad de la invención y son alternativas obvias para los compuestos según la fórmula (I) ya que estos compuestos son metabolitos, que se forman mediante oxidación en el cuerpo humano tras la captación. Tal como se conoce generalmente, la oxidación es normalmente la primera etapa implicada en el metabolismo de fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70-75). Tal como se conoce también generalmente, puede administrarse también la forma de metabolito de un compuesto a un ser humano en lugar del compuesto por sí mismo, con como mucho los mismos efectos.

Los compuestos según la invención tienen al menos 2 nitrógenos oxidables (restos de amina terciaria). Por tanto, es sumamente probable que se formen N-óxidos en el metabolismo en seres humanos.

Los compuestos según la fórmula (I) pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboxiperoxiácido o ácido benzenocarboxiperoxiácido sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-clorobenzenocarboxiperoxiácido, ácidos peroxoalcanoicos, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano y mezclas de tales disolventes.

La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas” tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, 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 en los radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener o bien la configuración cis o bien la trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretenden obviamente estar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando están presentes en una molécula dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. R* y S* indican cada uno centros estereogénicos ópticamente puros con una configuración absoluta indeterminada. Si se usan “ α ” y “ β ”: la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, está arbitrariamente siempre en la posición “ α ” del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en los compuestos según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina “ α ”, si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o “ β ” si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

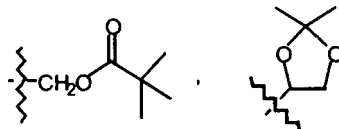
Los compuestos según la fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos dos centros estereogénicos en su estructura, indicados por un asterisco en las tablas 1 y 2.

La solicitud también da a conocer compuestos de derivados (denominados normalmente “profármacos”) de los compuestos farmacológicamente activos según la invención, que se degradan *in vivo* para producir los compuestos según la invención. Los profármacos son normalmente (pero no siempre) de potencia inferior en el receptor diana que los compuestos en los que se degradan. Los profármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficaz. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser sólo escasamente soluble, puede transportarse escasamente a través del epitelio de la mucosa, o puede tener

ES 2 297 275 T3

una semivida plasmática indeseablemente corta. Puede encontrarse un debate adicional sobre profármacos en Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, págs. 112-176, y Drugs, 1985, 29, págs. 455-473.

Las formas de profármaco de los compuestos farmacológicamente activos según la invención serán generalmente compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, que tienen un grupo ácido que está esterificado o amidado. En tales grupos ácidos esterificados se incluyen grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, en los que R^x es un grupo alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o uno de los siguientes grupos:



Los grupos amidados incluyen grupos de la fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, en los que R^y es H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo y R^z es $-\text{OH}$, H, alquilo C_{1-6} , fenilo o bencilo. Los compuestos según la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en disolución acuosa.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondiente mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto podría sintetizarse mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Farmacología

La sustancia P y otras neurocininas están implicadas en una variedad de acciones biológicas tales como transmisión del dolor (nocicepción), inflamación neurógena, contracción del músculo liso, extravasación de proteínas plasmáticas, vasodilatación, secreción, desgranulación de mastocitos y también en la activación del sistema inmunitario. Se considera que varias enfermedades están engendradas por la activación de los receptores de neurocininas, en particular el receptor NK_1 , mediante una liberación excesiva de sustancia P y otras neurocininas en células particulares tales como células en los plexos neuronales del tracto gastrointestinal, neuronas aferentes sensitivas primarias amielínicas, neuronas simpáticas y parasimpáticas y tipos de células no neuronales (DN&P 8(1): 5-23 (1995) y Longmore J. *et al.*, "Neurokinin Receptors" Pharmacological Reviews 46(4):551-599 (1994)).

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de los efectos mediados por neurocininas, en particular los mediados a través del receptor NK_1 , NK_2 y NK_3 , y por tanto pueden describirse como antagonistas de neurocininas, especialmente como antagonistas de la sustancia P, tal como puede indicarse *in vitro* mediante el antagonismo de la relajación inducida por la sustancia P de las arterias coronarias del cerdo. La afinidad de unión de los presentes compuestos para los receptores de neurocininas de ser humano, cobaya y jervo también puede determinarse *in vitro* en una prueba de unión a receptores usando ^3H -sustancia P como radioligando. Los compuestos objeto también muestran actividad antagonista de la sustancia P *in vivo* tal como puede evidenciarse, por ejemplo, mediante el antagonismo de la extravasación plasmática inducida por la sustancia P en cobayas, o el antagonismo de 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 neurocininas bloqueando los receptores de neurocininas, y en particular bloqueando el receptor NK_1 , NK_2 y NK_3 , los compuestos según la invención son útiles como medicamento, en particular en el tratamiento profiláctico y terapéutico de estados mediados por taquicinas.

Más en particular, se ha hallado que algunos compuestos muestran actividad antagonista de NK_1 , una actividad antagonista de NK_1/NK_3 combinada y una actividad antagonista $\text{NK}_1/\text{NK}_2/\text{NK}_3$ combinada tal como puede observarse a partir de la tabla 8 en la sección experimental.

Por tanto, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, a la forma de N-óxido del mismo, para su uso como medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar, o bien profiláctico o bien terapéuticamente o ambas, estados mediados por taquicinas.

ES 2 297 275 T3

Los compuestos según 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 la personalidad, trastornos de la alimentación, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo, disfunción sexual, dolor y otros estados relacionados con el SNC; inflamación, trastornos alérgicos; emesis; trastornos gastrointestinales, en particular síndrome del intestino irritable (SII); trastornos cutáneos; enfermedades vasoespásticas; enfermedades fibrosantes y del colágeno; trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmunitaria y enfermedades reumáticas y control del peso corporal.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos esquizoafectivos* que resultan de diversas causas, incluyendo trastornos esquizoafectivos del tipo maniaco, del tipo depresivo, de tipo mixto; esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado de otra manera.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de la *depresión* incluyendo pero sin limitarse a trastornos depresivos mayores incluyendo depresión bipolar; depresión unipolar; episodios depresivos mayores únicos o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o aparición posparto, y, en el caso de episodios recurrentes, con o sin patrón estacional. Otros trastornos del estado de ánimo abarcados dentro de la expresión “trastorno depresivo mayor” incluyen trastorno distímico con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo breve recurrente, trastorno afectivo mixto, depresión neurótica, trastorno por estrés postraumático y fobia social; demencia de tipo Alzheimer con aparición temprana o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias tales como trastornos del estado de ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido. Los trastornos depresivos mayores también pueden resultar de un estado médico general que incluye, pero no se limita a, infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto provocado, etc.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos de ansiedad*, incluyendo pero sin limitarse a ataque de pánico; agorafobia; trastorno de pánico sin agorafobia; agorafobia sin historial de trastorno de pánico; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno por estrés agudo; trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de ansiedad debido a un estado médico general; trastorno de ansiedad inducido por sustancias; y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos relacionados con el estrés* asociados con depresión y/o ansiedad, incluyendo pero sin limitarse a reacción a estrés agudo; trastornos de ajuste, tales como reacción depresiva breve, reacción depresiva prolongada, reacción mixta de ansiedad y depresión, trastorno de ajuste con alteración predominante de otras emociones, trastorno de ajuste con alteración predominante de la conducta, trastorno de ajuste con alteración mixta de las emociones y la conducta y trastornos de ajuste con otros síntomas predominantes especificados; y otras reacciones al estrés grave.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos del sueño*, incluyendo pero sin limitarse a disomnias y/o parasomnias tales como trastornos primarios del sueño; insomnio; apnea del sueño; narcolepsia; trastornos de los ritmos circadianos; trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental; trastorno del sueño debido a un estado médico general; y trastorno del sueño inducido por sustancias.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos cognitivos*, incluyendo pero sin limitarse a demencia; trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otra manera, especialmente demencia provocada por trastornos degenerativos, lesiones, traumatismos, infecciones, trastornos vasculares, toxinas, anoxia, avitaminosis o trastornos endocrinos; demencia de tipo Alzheimer, con aparición temprana o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia asociada al SIDA o trastornos amnésicos provocados por el alcohol u otras causas de carencia de tiamina, daño en el lóbulo temporal bilateral debido a encefalitis por herpes simple y otras encefalitis límbicas, pérdida neuronal secundaria a anoxia/hipoglucemia/convulsiones graves y cirugía, trastornos degenerativos, trastornos vasculares o patología alrededor del ventrículo III. Además, los compuestos según la invención también son útiles como potenciadores de la memoria y/o cognición en seres humanos sanos sin déficit cognitivo y/o de memoria.

En particular, los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos de la personalidad*, incluyendo pero sin limitarse a trastorno paranoide de la personalidad; trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; trastorno antisocial de la personalidad; trastorno límite de la personalidad; trastorno histriónico de la personalidad; trastorno narcisista de la personalidad; trastorno evasivo de la personalidad; trastorno dependiente de la personalidad; trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera.

En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos de la alimentación*, incluyendo anorexia nerviosa; anorexia nerviosa atípica; bulimia nerviosa; bulimia nerviosa

ES 2 297 275 T3

atípica; sobrealimentación asociada con otras alteraciones psicológicas; vómitos asociados con otras alteraciones psicológicas; y trastornos de la alimentación no especificados.

5 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de *enfermedades neurodegenerativas*, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; enfermedad de Pick; trastornos desmielinizantes, tales como esclerosis múltiple y ELA; otras neuropatías y neuralgias; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; accidente cerebrovascular y traumatismo craneal.

10 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos de adicción*, incluyendo pero sin limitarse a dependencia o adicción a sustancias con o sin dependencia psicológica, particularmente cuando la sustancia es alcohol, anfetaminas, sustancias similares a anfetaminas, cafeína, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides (tales como hachís, heroína y morfina), fenciclidina, compuestos similares a fenciclidina, sedantes-hipnóticos, benzodiazepinas y/u otras sustancias, particularmente útiles para tratar el síndrome de abstinencia de las anteriores sustancias y el delirio por abstinencia de alcohol.

20 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos del estado de ánimo* inducidos particularmente por el alcohol, anfetaminas, cafeína, hachís, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.

25 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de la *disfunción sexual*, incluyendo pero sin limitarse a trastornos de la libido; trastornos de la excitación sexual; trastornos orgásmicos; trastornos de dolor sexual; disfunción sexual debida a un estado médico general; disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otra manera.

30 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención del *dolor*, incluyendo pero sin limitarse a dolor traumático tal como dolor posoperatorio; dolor por avulsión traumática tal como del plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico tal como se produce en la artritis osteorreumatoide o artritis psoriásica; dolor neuropático tal como neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmentaria o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia del geniculado, neuralgia del glossofaríngeo, distrofia simpática refleja y dolor de miembro fantasma; diversas formas de cefalea tales como migraña, cefalea de tensión aguda o crónica, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar y cefalea en brotes; odontalgia; dolor debido a cáncer; dolor visceral; dolor gastrointestinal; dolor por compresión neural; dolor por lesión deportiva; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; lumbalgia tal como estenosis espinal, hernia de disco, ciática, angina, espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor de cicatrices; picor; y dolor talámico tal como dolor talámico tras accidente cerebrovascular.

40 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de los siguientes otros *estados relacionados con el SNC*: acinesia, síndromes acinéticos-rígidos, discinesia y parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblores, corea, mioclonos, tics y distonía, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo tras encefalitis, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-demencia-ELA y calcificación de los ganglios basales, alteraciones del comportamiento y trastornos de la conducta en demencia y retraso mental, incluyendo inquietud y agitación, trastornos del movimiento extrapiramidal, síndrome de Down y acatisia.

50 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de la *inflamación*, incluyendo pero sin limitarse a estados inflamatorios en asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; estados inflamatorios en el tracto gastrointestinal tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; estados inflamatorios de la piel tales como herpes y eczema; estados inflamatorios de la vejiga tales como cistitis e incontinencia imperiosa; e inflamación ocular y dental.

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

60 En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de la *emesis*, es decir, náuseas, arcadas y vómitos, incluyendo pero sin limitarse a emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipada; emesis inducida por fármacos tales como agentes quimioterápicos contra el cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etopósido, vinblastina y vincristina; y otros fármacos tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazina e hidroxurea; y combinaciones de los mismos; náuseas debidas a radiación; radioterapia, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas producidas por trastornos metabólicos o por una infección, tales como gastritis, o liberadas durante la infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares, tales como enfermedad del movimiento, vértigo, mareo y enfermedad de Meniere;

ES 2 297 275 T3

enfermedad posoperatoria; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, tal como infarto de miocardio o peritonitis; migraña; aumento de la presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (tal como mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; enfermedad por reflujo gastroesofágico; hiperclorhidria; exceso en el comer o el beber; exceso de ácido en el estómago; acidez de estómago; pirosis/regurgitación; ardor de estómago, tal como ardor de estómago episódico, ardor de estómago nocturno y ardor de estómago inducido por la comida; y dispepsia.

En particular, los compuestos según la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de *trastornos gastrointestinales*, incluyendo pero sin limitarse a síndrome del intestino irritable (SII), trastornos cutáneos tales como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y enfermedad de Reynaud, isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea; *enfermedades fibrosantes y del colágeno* tales como esclerodermia y fascioliasis eosinófila; trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmunitarias tales como lupus eritematoso sistémico y *enfermedades reumáticas* tales como fibrositis; tos; y *control del peso corporal*, incluyendo obesidad.

Lo más en particular, los compuestos según la invención son útiles para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia, emesis, ansiedad, depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

La presente solicitud también da a conocer un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades mediadas por taquicininas, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de la esquizofrenia, emesis, ansiedad, depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción que comprende administrar a un ser humano con necesidad de tal administración una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, en particular según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, a la forma de N-óxido del mismo.

Los compuestos según la invención, es decir, los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, o cualquiera subgrupo o combinación de los mismos, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas normalmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular para su administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos normales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser prácticos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada.

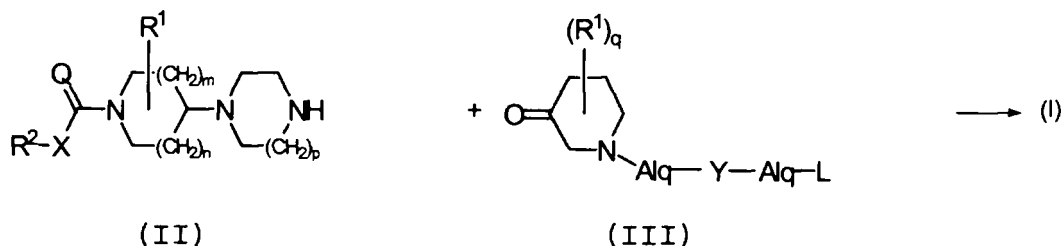
Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y segregados múltiples de los mismos.

Ya que los compuestos según la invención son potentes antagonistas de NK_1 , NK_1/NK_3 y $NK_1/NK_2/NK_3$ que pueden administrarse por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral son especialmente ventajosas.

5 Síntesis

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales las conoce el experto.

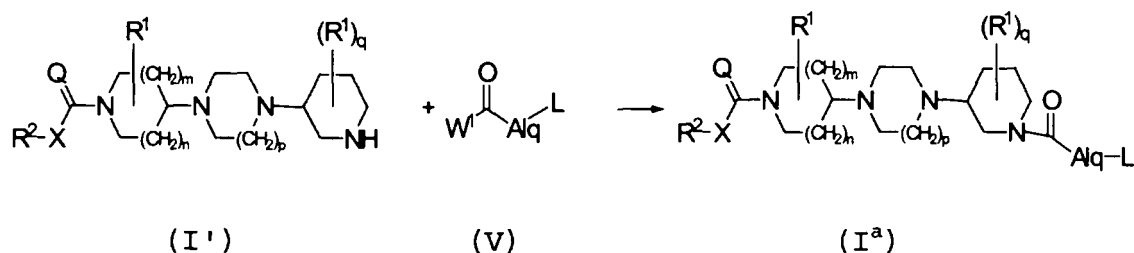
- 10 Los compuestos finales de fórmula (I) se preparan convenientemente N-alquilando de manera reductora un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III). Dicha N-alquilación reductora puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, etanol o tolueno o una mezcla de los mismos, y en presencia de un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, un borohidruro, por ejemplo borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio. En el caso de que se use un borohidruro como agente reductor, puede ser conveniente usar un agente formador de complejo tal como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) tal como se describe en J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554. El uso de dicho agente formador de complejo puede dar como resultado una razón *cis/trans* mejorada a favor del isómero *trans*. También puede ser conveniente usar hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o platino sobre carbón vegetal. En el caso de que se use hidrógeno como agente reductor, puede ser ventajoso añadir un agente deshidratante a la mezcla de reacción tal como, por ejemplo, terc-butóxido de aluminio. Con el fin de evitar la hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción, también puede ser ventajoso añadir un catalizador-veneno apropiado a la mezcla de reacción, por ejemplo tiofeno o quinolina-azufre. La agitación y opcionalmente temperaturas y/o presión elevadas pueden potenciar la velocidad de la reacción.



- 35 En esta y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

- 40 Especialmente ventajosa es la preparación de un compuesto final según la fórmula (I) según el esquema de reacción mencionado anteriormente en el que el resto Alq-Y-Alq-L es bencilo, dando lugar así a un compuesto según la fórmula (I) en el que el resto Alq-Y-Alq-L es bencilo. Dicho compuesto final es farmacológicamente activo y puede convertirse en un compuesto final según la invención en el que el resto Alq-Y-Alq-L es hidrógeno mediante hidrogenación reductora usando, por ejemplo, hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o platino sobre carbón vegetal. El compuesto final resultante según la invención puede convertirse entonces en otros compuestos según la fórmula (I) mediante transformaciones conocidas en la técnica, por ejemplo acilación y alquilación.

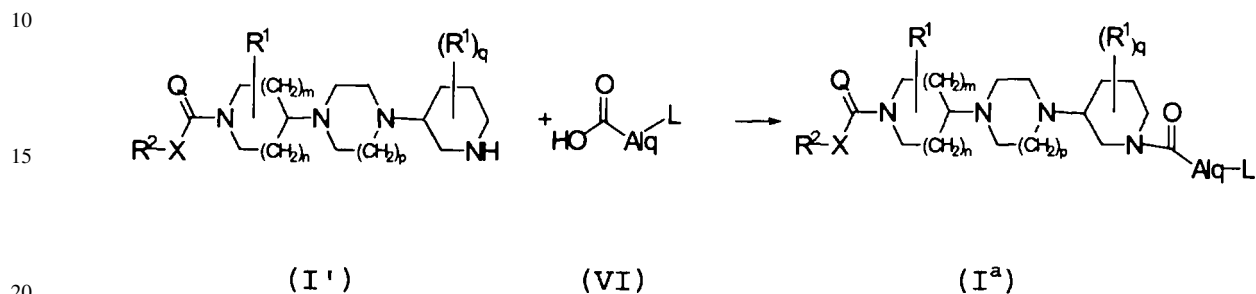
- 50 En particular, los compuestos finales de fórmula (I^a) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto final de fórmula (I') con un compuesto intermedio de fórmula (V) en el que W¹ es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, o un grupo saliente de sulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo o benzenosulfonilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, por ejemplo, diclorometano o una cetona, por ejemplo metil isobutil cetona, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.



65

ES 2 297 275 T3

Alternativamente, también pueden prepararse los compuestos finales de fórmula (I^a) haciendo reaccionar un compuesto final de fórmula (I') con un ácido carboxílico de fórmula (VI). La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina y en presencia de un activador, tal como, por ejemplo, DCC (diciclohexilcarbodiimida), CDI (carbodiimidazol) y EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

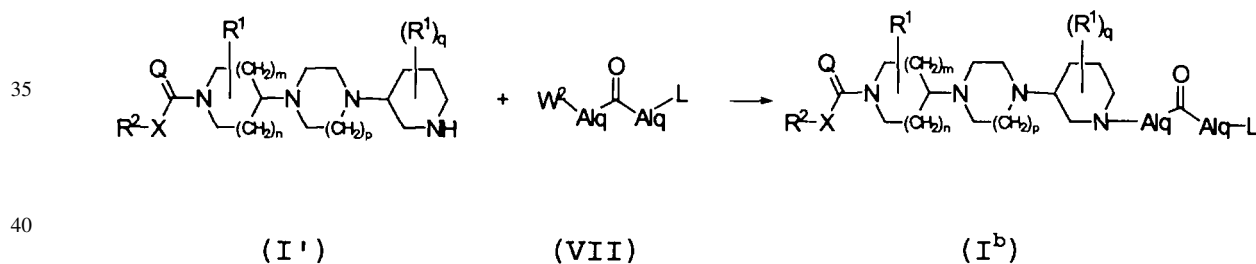


20

25

30

En particular, pueden prepararse los compuestos finales de fórmula (I^b) haciendo reaccionar un compuesto final de fórmula (I') con un compuesto de fórmula (VII) en el que W² es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo saliente de sulfoniloxilo, por ejemplo metanosulfoniloxilo o bencenosulfoniloxilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano, un alcohol, por ejemplo etanol, o una cetona, por ejemplo metil isobutil cetona, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

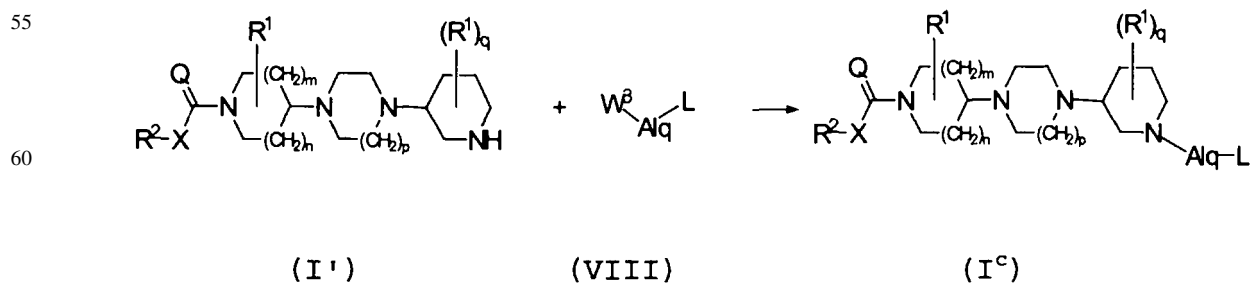


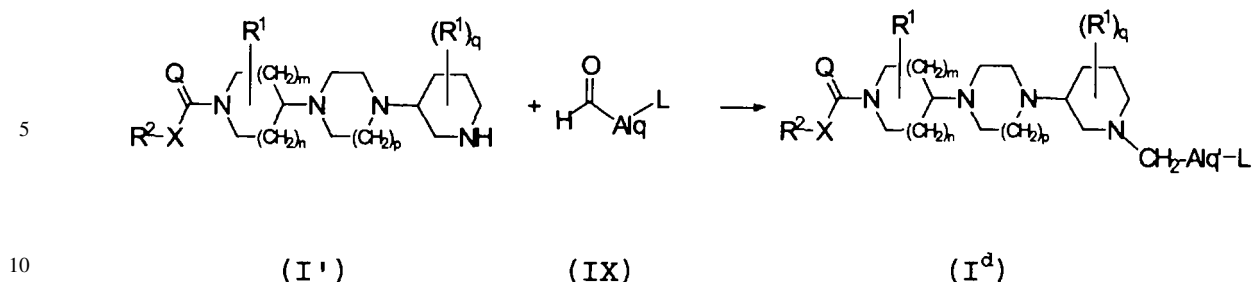
45

50

55

Pueden prepararse los compuestos finales de fórmula (I^c) y fórmula (I^d) o bien mediante aminación reductora o alquilación de un compuesto final de fórmula (I') con o bien un compuesto de fórmula (VIII) o (IX) en el que W³ en la fórmula (VIII) es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo saliente de sulfoniloxilo, por ejemplo metanosulfoniloxilo o bencenosulfoniloxilo y en el que -CH₂-Alq en la fórmula (I^d) es Alq. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano, un alcohol, por ejemplo etanol, o una cetona, por ejemplo metil isobutil cetona, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.



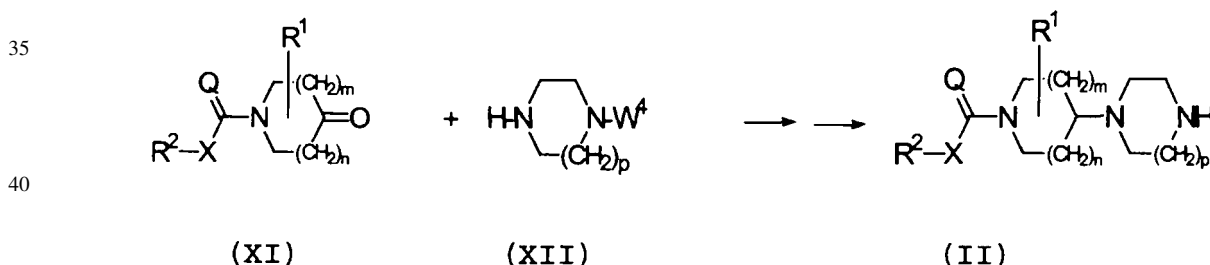


15 Los materiales de partida y algunos de los productos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (II) N-alkilando de manera reductora un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en el que W⁴ es un radical bencilo, tras lo cual el compuesto resultante se reduce posteriormente para dar un compuesto intermedio según la fórmula (II). Dicha N-alkilación reductora puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, etanol, tolueno o una mezcla de los mismos, y en presencia de un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, un borohidruro, por ejemplo borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio. En el caso de que se use borohidruro como agente reductor, puede ser conveniente usar un agente formador de complejo tal como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) tal como se describe en J. Org. Chem., 1990, 55, 2552-2554. El uso de dicho agente formador de complejo también puede dar como resultado una razón *cis/trans* mejorada a favor del isómero *trans*. También puede ser conveniente usar hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o platino sobre carbón vegetal. En el caso de que se use hidrógeno como agente reductor, puede ser ventajoso añadir un agente deshidratante a la mezcla de reacción tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Con el fin de evitar la hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y productos de reacción, también puede ser ventajoso añadir un catalizador-veneno apropiado a la mezcla de reacción, por ejemplo, tiofeno o quinolina-azufre. La agitación y opcionalmente elevadas temperaturas y/o presión pueden potenciar la velocidad de la reacción.

20

25

30



45 La preparación de los compuestos intermedios (XI) y (XII) y otros compuestos intermedios se describe en el documento WO97/16440-A1, publicado el 9 de mayo de 1997 por Janssen Pharmaceutica N.V, así como en otras publicaciones mencionadas en el documento WO 97/16440-A1, tales como, por ejemplo, EP-0.532.456-A.

50 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

Parte experimental

55 A continuación, en el presente documento, "TA" significa temperatura ambiente, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIPE" significa diisopropil éter, "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "MIC" significa metil isobutil cetona, "EDCI" significa 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida y "HOBT" significa 1-hidroxí-1H-benzotriazol.

60

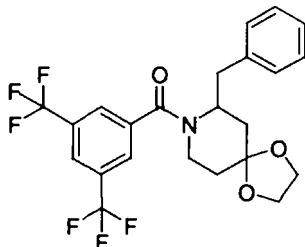
65

ES 2 297 275 T3

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

5 a. Preparación del compuesto intermedio 1



10

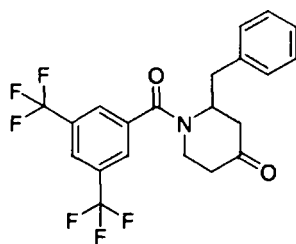
15

20

Se añadió Et₃N (0,55 mol) a una mezcla en agitación de 7-(fenilmetil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,5 mol) en tolueno (1500 ml). Se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (0,5 mol) a lo largo de un periodo de una hora (reacción exotérmica). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se dejó reposar durante el fin de semana y se lavó tres veces con agua (500 ml, 2x250 ml). Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 245 g (100%). Se cristalizó parte de esta fracción en éter de petróleo. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 1,06 g de compuesto intermedio 1.

25

b1. Preparación del compuesto intermedio 2



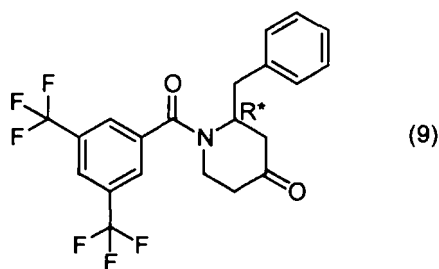
30

35

40

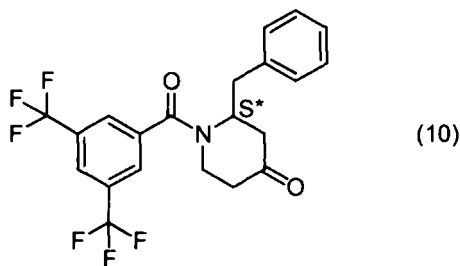
Se añadió HCl qp (300 ml) a una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,5 mol) en etanol (300 ml) y H₂O (300 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 20 horas. Se separó el precipitado por filtración, se molió, se agitó en H₂O, se separó por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. Rendimiento: 192 g de compuesto intermedio 2 ((+/-)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidiona) (89,4%) (mezcla de enantiómeros R y S).

b2. Preparación del compuesto intermedio 9 y del compuesto intermedio 10



45

50



55

60

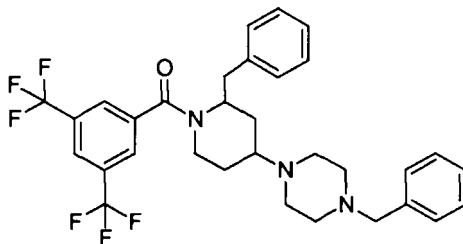
65

Se separó el compuesto intermedio 2 en sus isómeros ópticos mediante cromatografía en columna quiral sobre Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000 Å 20 mm (DAICEL); eluyente: hexano/2-propanol 70/30). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó cada disolvente. Rendimiento de la fracción 1: 32,6 g de compuesto intermedio 9 (R) y de la fracción 2: 30,4 g de compuesto intermedio 10 (S).

ES 2 297 275 T3

c. Preparación del compuesto intermedio 3

5



10

15

Se agito una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,046 mol), 1-(fenilmetil)piperazina (0,051 mol) y tetraisopróxido de Ti (0,056 mol) durante 2 horas a 40°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió etanol, p.a. (350 ml). Se añadió NaBH₄ (0,138 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante una hora a temperatura ambiente, luego durante una hora a 50°C. Se añadió más NaBH₄ (5,2 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 50°C. De nuevo, se añadió NaBH₄ y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego durante 2 horas a 50°C. Se añadió agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante 15 min. Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se añadió Dicalite, se filtró la mezcla sobre Dicalite, y se evaporó el filtrado. Se separó esta fracción en (CIS) y (TRANS) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones (TRANS) deseadas y se evaporó el disolvente, dando 14,8 g de residuo (I), 1,06% (CIS) y 4,9 g de residuo (II), 6% (CIS)). Se obtuvo la resolución y purificación de las fracciones (TRANS) (± 20 g en total) mediante cromatografía sobre una fase estacionaria de Chiralcel OD (1900 g) en Prochrom LC110 35 bar (eluyente: hexano/etanol 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,5 g de compuesto intermedio 3 (2R-trans)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]-2-(fenilmetil)-4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]piperidina.

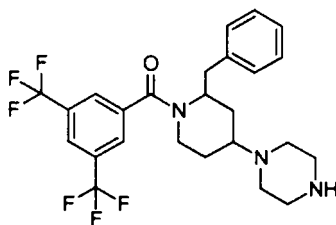
20

25

30

d. Preparación del compuesto intermedio 4

35



40

Se hidrogenó una disolución del compuesto intermedio 3 (0,288 mol) en metanol (700 ml) a 40°C con Pd/C, al 10% (5 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 141,2 g de compuesto intermedio 4 (+)-(2R-trans)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoyl]-2-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)piperidina.

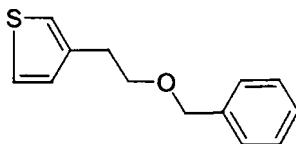
45

50

Ejemplo A2

a. Preparación del compuesto intermedio 5

55



60

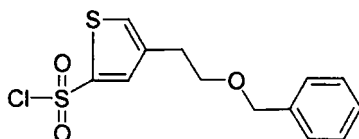
Se añadió NaH (0,086 mol) en porciones a una disolución de 3-tiofenoetanol (0,078 mol) en THF a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 5°C. Se añadieron Bu₄NI (0,001 mol) y (bromometil)benzeno (0,080 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se llevó a H₂O y se extrajo con AcOEt. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el concentrado 1 (18 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: ciclohexano/AcOEt de 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,9 g de compuesto intermedio 5 (58%).

65

ES 2 297 275 T3

b. Preparación del compuesto intermedio 6

5



10

15

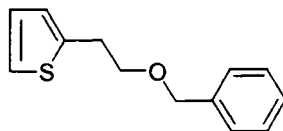
A una disolución de compuesto intermedio 16 (0,023 mol) en THF (50 ml) a -50°C , se añadió BuLi [1,6 M] (0,025 mol) en porciones bajo flujo de N_2 . Se elevó la temperatura lentamente hasta 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y se enfrió hasta -40°C . Se añadió una disolución de SO_2Cl_2 (0,046 mol) en pentano (50 ml) a -40°C . Se agitó la mezcla a -40°C durante 1 hora. Se hidrolizó el concentrado, se extrajo con AcOEt, se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se concentró, proporcionando 9 g. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: ciclohexano/AcOEt de 100/0 a 80/20). Rendimiento: 1,2 g de compuesto intermedio 6 (16%).

Ejemplo A3

20

a. Preparación del compuesto intermedio 7

25



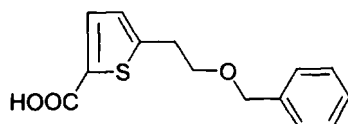
30

35

Se añadió NaH (60% en aceite) (0,086 mol, 3,4 g) en porciones a una disolución de 2-(2-tienil)etanol (0,078 mol, 10 g) en THF (150 ml) bajo flujo de N_2 a 5°C . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora. Se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (0,001 mol, 0,3 g) y luego (bromometil)benceno (0,080 mol, 9,5 ml) a la disolución. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto (18 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH_2Cl_2 /ciclohexano de 0/100 a 20/80) y se concentraron las fracciones de producto. Rendimiento: 11,4 g de compuesto intermedio 7 (66%).

b. Preparación del compuesto intermedio 8

40



45

50

Se añadió lentamente n-BuLi (1,6 M) (0,015 mol, 9,45 ml) a una disolución de compuesto intermedio 7 (0,014 mol, 3 g) en THF (30 ml) bajo flujo de N_2 a -40°C . Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta 0°C y se enfrió hasta -70°C . Se añadió hielo seco (~ 2 g). Se permitió que la temperatura se elevara lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió NaOH (1 mol por litro, 30 ml), se lavó la mezcla con dietil éter. Se acidificó la fase acuosa con HCl (1 N) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró. Rendimiento: 2,6 g de compuesto intermedio 8 (71%).

B. Preparación de los compuestos finales

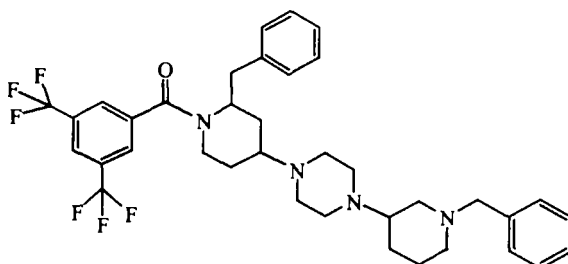
55

Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto final 1

60

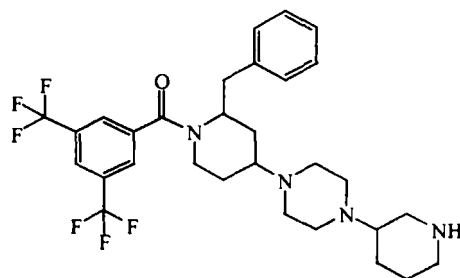
65



ES 2 297 275 T3

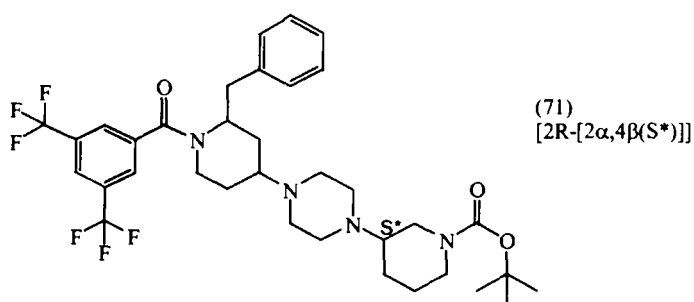
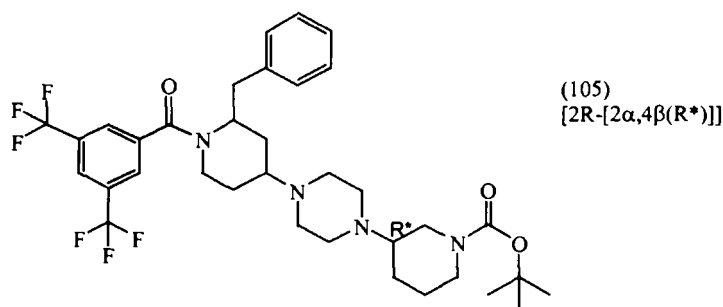
Se hidrogenó una mezcla de compuesto intermedio 4 (0,005 mol), 1-(fenilmetil)-3-piperidinona (0,005 mol) y acetato de potasio en metanol (150 ml) a 50°C con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(MeOH/NH₃) 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,5 g de compuesto final 1 (74%).

b) Preparación del compuesto final 2



Se hidrogenó una disolución de compuesto final 1 (preparado según B1.a) (0,09 mol) en metanol (500 ml) a 50°C con Pd/C al 10% (5 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 equivalente), se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(MeOH/NH₃) 85/15). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 41,3 g de compuesto final 2 (78,7%).

c) Preparación de los compuestos finales 105 y 71

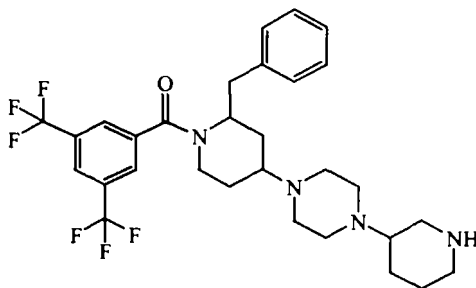


Se añadió éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (0,008 mol) a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,007 mol) en CH₂Cl₂, p.a. (100 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se filtró el residuo seco sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se separó el residuo obtenido mediante separación quiral en una columna AD (eluyente: hexano/EtOH 95/5). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Se purificó cada residuo en un filtro de vidrio (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 - 90/10), entonces se recogieron los productos deseados y se evaporó su disolvente. Rendimiento de la fracción 1: 1,2 g de compuesto final 105 ([2R-[2 α ,4 β (R*)]]). Rendimiento de la fracción 2: 0,75 g de compuesto final 71 ([2R-[2 α ,4 β (S*)]]).

ES 2 297 275 T3

d) Preparación del compuesto final 108

5



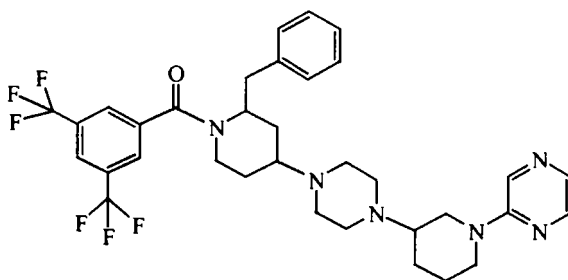
10

15 Se añadió HCl/2-propanol (5 ml) a una disolución de compuesto final 105 (preparado según B1.c) (0,00175 mol) en 2-propanol (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 90 minutos. Se evaporó el disolvente y se suspendió el residuo en DIPE. Se separó por filtración el precipitado resultante y se llevó a H₂O. Se alcalinizó la mezcla con una disolución de NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. Finalmente, se secó el producto deseado. Rendimiento: 0,550 g de
20 compuesto final 108 (54%) (2R-[2 α ,4 β (R*)]).

Ejemplo B2

25 Preparación del compuesto final 26

30



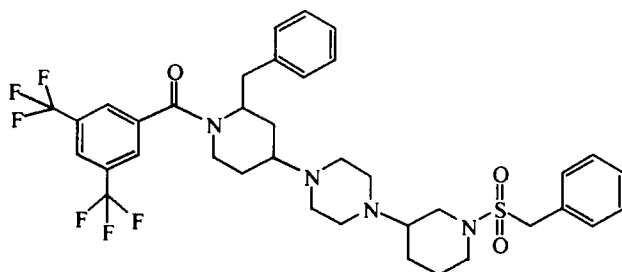
35

40 Se disolvió el compuesto final 2 (preparado según B1b) (0,007 mol) en MIK (50 ml). Se añadieron cloropirazina (0,11 g) y Na₂CO₃ (0,5 g). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 44 horas, luego se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 54 mg de compuesto final 26.

45 Ejemplo B3

Preparación del compuesto final 49

50



55

60 Se disolvió el compuesto final 2 (preparado según B1b) (0,0007 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió cloruro de bencenometanosulfonilo (0,0008 mol). Se agitó la mezcla de reacción. Entonces, se añadió Na₂CO₃ (0,5 g) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo.
65 Rendimiento: 0,237 g de compuesto final 49.

ES 2 297 275 T3

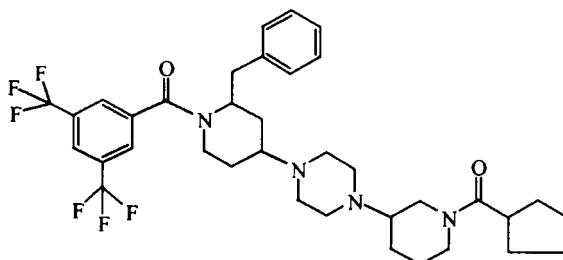
Ejemplo B4

Preparación del compuesto final 41

5

10

15



20

Se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,0008 mol) a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,0007 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se agitó la mezcla, entonces se añadió Na_2CO_3 (0,005 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 - 90/10). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo. Rendimiento: 0,296 g de compuesto final 41.

25

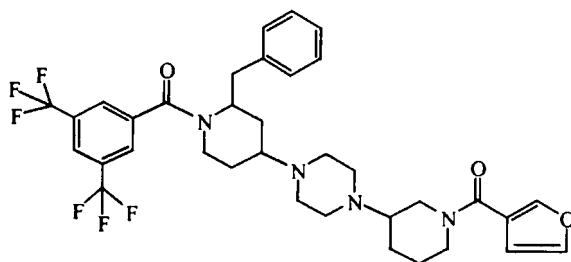
Ejemplo B5

Preparación del compuesto final 17

30

35

40



45

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0025 mol) a una disolución de ácido 3-furancarboxílico (0,0025 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,002 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con una disolución de NaOH diluida y con agua, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 - 90/10). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo. Rendimiento: 0,915 g de compuesto final 17.

50

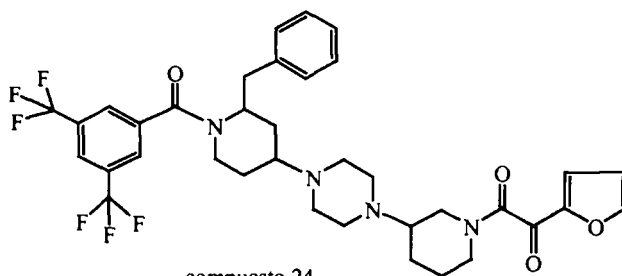
Ejemplo B6

Preparación del compuesto final 24 y 21

55

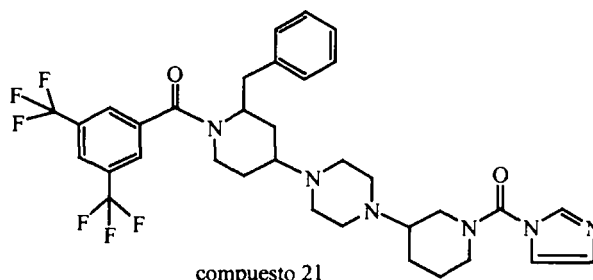
60

65



compuesto 24

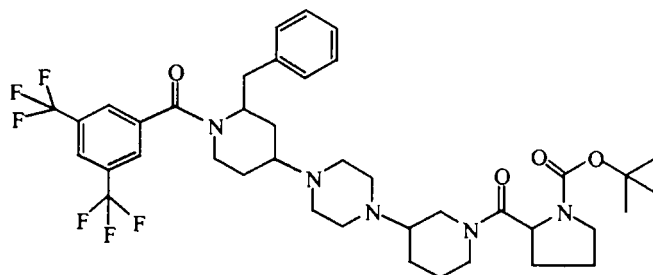
ES 2 297 275 T3



15 Se agitó una mezcla de ácido α -oxo-2-furanacético (0,001 mol) y 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,0011 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente, entonces se añadió el compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,001 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se lavó la mezcla durante 30 min. con una disolución de NaOH diluida y con agua, se secó y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2 - 90/10). Se recogieron dos fracciones de producto, se evaporó su disolvente y se secó cada residuo. Rendimiento de la fracción 1: 0,120 g de compuesto 24 y rendimiento de la fracción 2: 0,147 g de compuesto 21.

20 Ejemplo B7

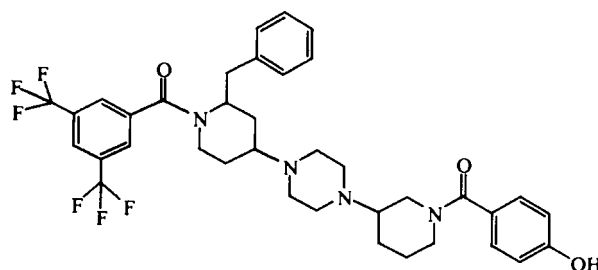
Preparación del compuesto final 54



35 Se añadió Et_3N (0,0051 mol) a una mezcla de éster del ácido (2*S*)-1-(1,1-dimetiletil)-1,2-pirrolidindicarboxílico (0,0028 mol), *N*'-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,0038 mol) y compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,0025 mol) en CH_2Cl_2 , p.a. (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se dejó reposar durante la noche. Se lavó la disolución con NaOH (0,3 N); se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo (vacío) a 50°C durante 2 días. Rendimiento: 1,01 g de compuesto final 54 (52%).

45 Ejemplo B8

Preparación del compuesto final 67



60 Se añadió EDCI (0,001 mol) en porciones a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,001 mol), ácido 4-hidroxibenzoico (0,001 mol), HOBT (0,001 mol) y Et_3N (0,001 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se lavó con H_2O . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,5 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,14 g de compuesto final 67 (23%).

ES 2 297 275 T3

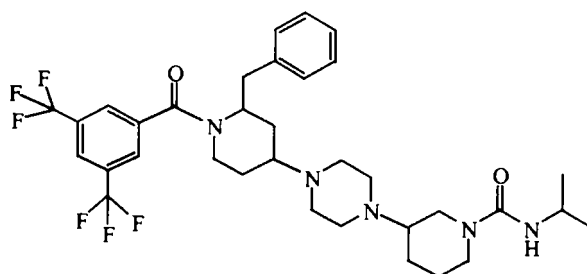
Ejemplo B9

Preparación del compuesto final 66

5

10

15



20

Se añadió 2-isocianatopropano (0,0007 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,0006 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,4 g) mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,2 g de compuesto 66 (43%).

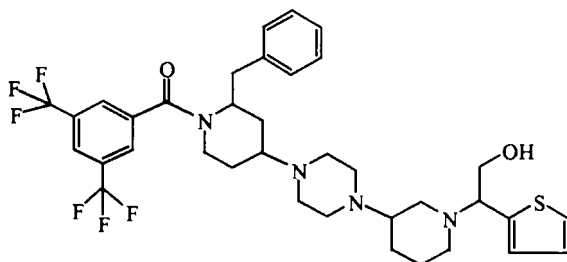
Ejemplo B10

25

a. Preparación del compuesto final 77

30

35



40

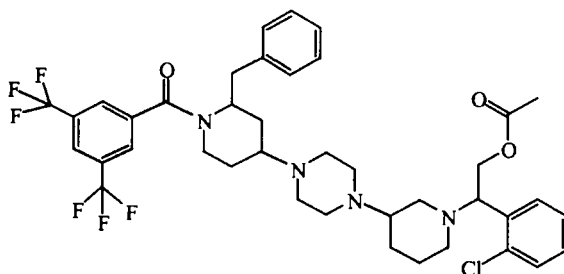
Se agitó una mezcla de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,001 mol), ácido 2-tienilborónico (0,001 mol) y 1,4-dioxano-2,5-diol (0,001 mol) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente hasta la sequedad. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto final 77 (21%).

45

b. Preparación del compuesto final 124

50

55



60

Se añadió anhídrido acético (0,003 ml, 0,301 mmol) a una mezcla de compuesto final 89 (preparado según B10.a) (0,185 g, 0,251 mmol) y dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,376 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en K₂CO₃ al 10%, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,147 g de compuesto final 124 (75%).

65

ES 2 297 275 T3

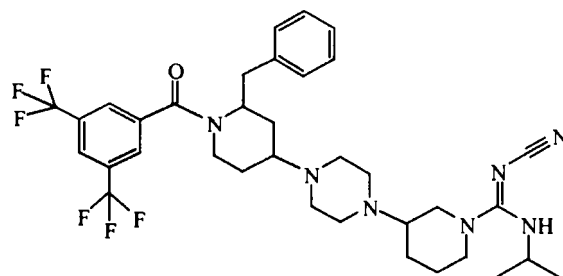
Ejemplo B11

Preparación del compuesto final 91

5

10

15



20

Se calentó a reflujo una mezcla de N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (1 g; 6,8 mmol) e isopropilamina (0,6 ml; 6,8 mmol) en 10 ml de acetonitrilo durante 5 horas. Tras enfriar la disolución hasta -10°C , se añadieron consecutivamente el compuesto final 2 (preparado según B1.b) (3,87 g; 6,8 mmol) y una disolución de NaOH 3 N (2,3 ml; 6,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se añadió gota a gota nitrato de plata (1,16 g; 6,8 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con acetonitrilo. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,96 g de compuesto final 91 (21%).

25

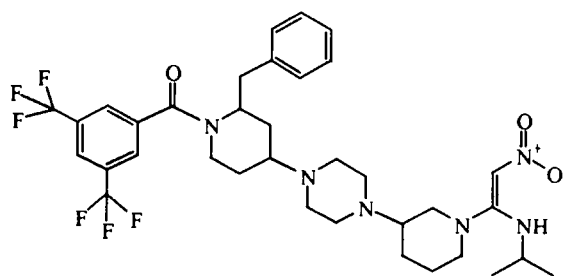
Ejemplo B12

Preparación del compuesto final 103

30

35

40



45

Se calentó a reflujo una mezcla de 1,1-bis(metiltilo)-2-nitroetileno (0,30 g; 1,8 mmol) e isopropilamina (0,16 ml; 1,8 mmol) en acetonitrilo (5 ml) durante la noche. Tras enfriar la disolución hasta -10°C , se añadieron consecutivamente el compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,529 g; 0,9 mmol) y una disolución de hidróxido de sodio 3 N (0,9 ml; 0,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se añadió gota a gota una disolución de nitrato de plata (0,16 g; 0,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la disolución y se lavó el residuo con acetonitrilo. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil $10\ \mu\text{m}$, eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0,217 g de compuesto final 103 (34%).

50

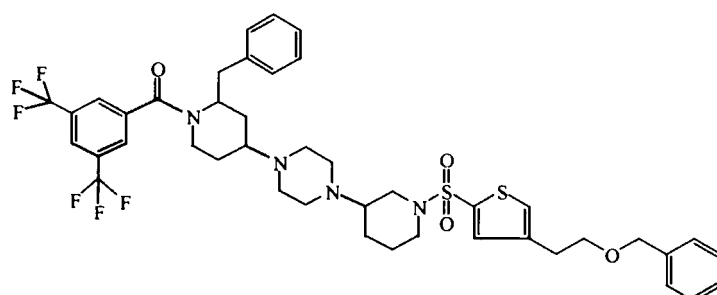
Ejemplo B13

a. Preparación del compuesto final 83

55

60

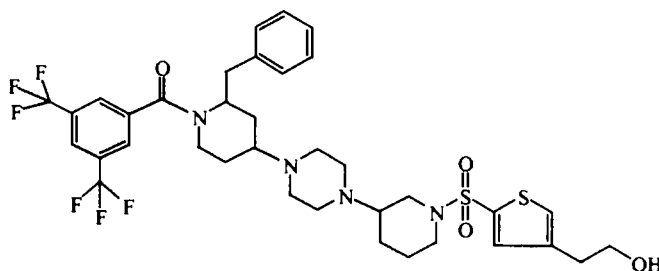
65



ES 2 297 275 T3

Se añadió el compuesto intermedio 6 (preparado según A2.b) (0,002 mol, 0,55 g) en porciones a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,002 mol, 1,0 g) en diclorometano a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el producto bruto (1,6 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 μm , eluyente: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 99/1/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 1,19 g de compuesto final 83 (77%).

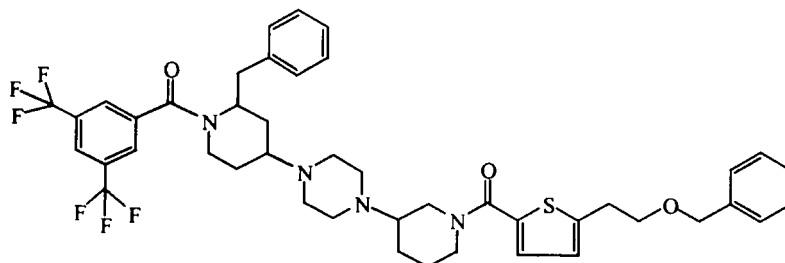
b. Preparación del compuesto final 96



Se añadió lentamente tribromuro de boro (1 M en CH_2Cl_2) (0,009 mol, 5,2 ml) a una disolución de compuesto final 83 (preparado según B13.a) (0,001 mol, 0,9 g) en diclorometano (10 ml) a $-70^\circ C$ bajo flujo de N_2 . Se permitió que la temperatura de la reacción se elevara lentamente hasta $-50^\circ C$ y se agitó la mezcla a $-50^\circ C$ durante 1 hora. Se hidrolizó la mezcla con K_2CO_3 al 10%, se extrajo con diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el producto bruto (0,65 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 μm , eluyente en gradiente: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ de 96/4/0,1 a 92/8/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0,11 g de compuesto final 96 (14%).

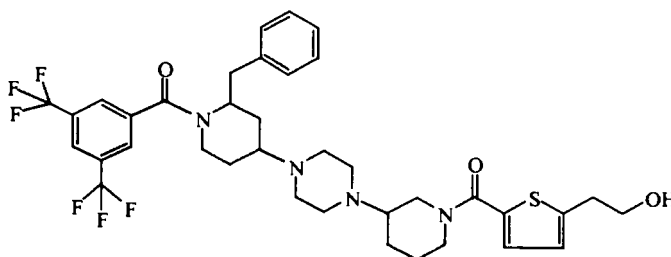
Ejemplo B14

a. Preparación del compuesto final 93



Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,002 mol, 0,32 g) en porciones a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,002 mol, 1 g), compuesto intermedio 8 (preparado según A3.b) (0,002 mol, 0,54 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,002 mol, 0,28 g) y trietilamina (0,003 mol, 0,36 ml) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 μm , eluyente: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 1,07 g de compuesto final 93 (65%).

b. Preparación del compuesto final 98



El mismo procedimiento tal como se describió en el ejemplo B13.b pero en lugar del uso del compuesto final 83 (preparado según B13.a), se usó el compuesto final 93 (preparado según B14.a).

ES 2 297 275 T3

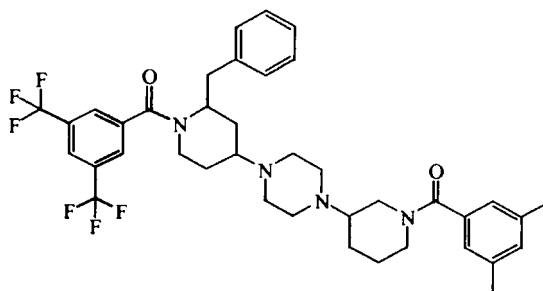
Ejemplo B15

Preparación del compuesto final 3

5

10

15



20 Se añadió cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo (0,00309 mol) a una disolución de compuesto final 2 (preparado según B1.b) (0,00257 mol), Et₃N p.a. (0,0035 mol) y N,N-dimetil-4-piridinamina (0,01 g) en CH₂Cl₂ p.a. (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre H₂O y CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica separada con H₂O, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se purificó esta fracción (aceite amarillo pálido) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,75 g. Se lavó esta fracción con una disolución de NaOH y H₂O, luego se secó y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,3 g de compuesto final 3.

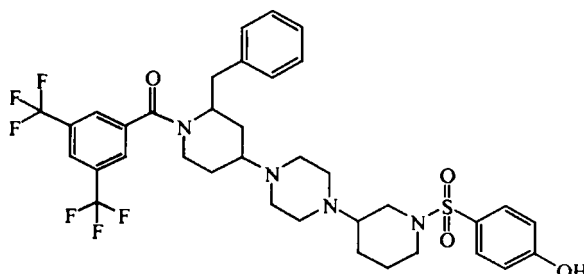
30 Ejemplo B16

Preparación del compuesto final 78

35

40

45



50 Se añadió lentamente BBr₃ (0,005 mol) a -70°C a una disolución de compuesto final 72 (preparado según B3) (0,001 mol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se enfrió lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante 18 horas. Se añadió H₂O. Se basificó la mezcla con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,497 g de compuesto final 78 (63%).

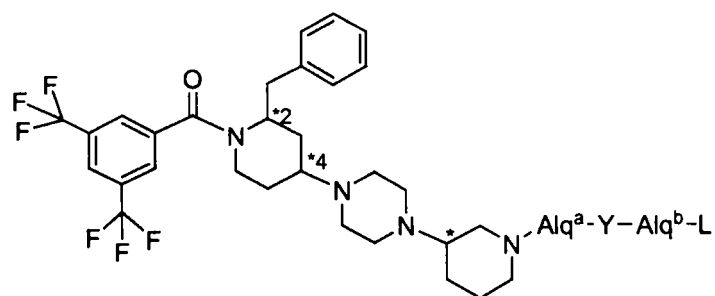
55 Los compuestos ejemplificados en las siguientes tablas 1 y 2 se prepararon de una manera análoga a uno de los ejemplos anteriores.

60

65

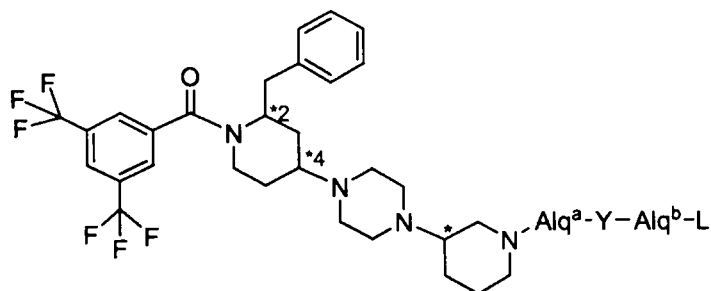
ES 2 297 275 T3

TABLA 1



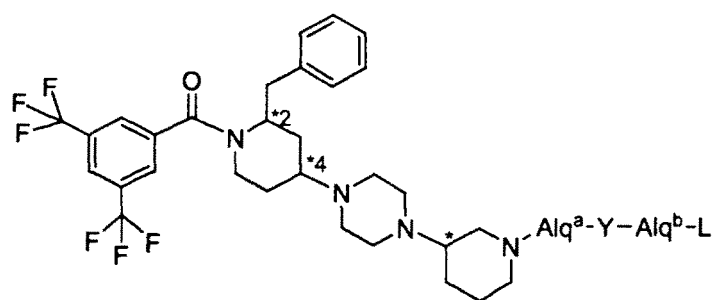
Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
2	B1.b	ec	ec	ec	H	2R-trans
108	B1.d	ec	ec	ec	H	[2R[2 α ,4 β (R*)]]
109	B1.d	ec	ec	ec	H	[2R[2 α ,4 β (S*)]]
4	B1.b	ec	ec	ec	H	cis; (E)-2-buteno-dioato(1:2)
26	B2	ec	ec	ec		2R-trans
1	B1.a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
6	B1.a	-CH ₂ -	ec	ec		cis
5	B1.a	-CH ₂ -	ec	ec		cis; (E)-2-buteno-dioato(1:2)
77	B10.a		ec	ec		2R-trans
76	B10.a		ec	ec		2R-trans
79	B10.a		ec	ec		2R-trans
89	B10.a		ec	ec		2R-trans
106	B10.a		ec	ec		2R-trans

ES 2 297 275 T3

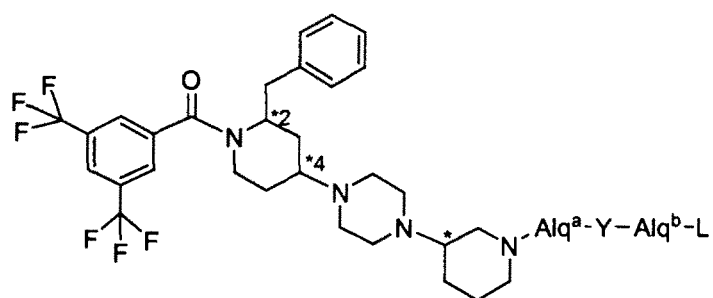


Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
124	B10.b		ec	ec		2R-trans
66	B11	ec	C=O	ec		2R-trans
65	B11	ec	C=O	ec		2R-trans
74	B11	ec	C=O	ec		2R-trans
105	B1.c	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β (R*)]]
71	B1.c	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β (S*)]]
24	B6	ec	C=O	ec		2R-trans
51	B4	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β (R*)]]
52	B4	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β (S*)]]
15	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
14	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
61	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
41	B4	ec	C=O	ec		2R-trans

ES 2 297 275 T3

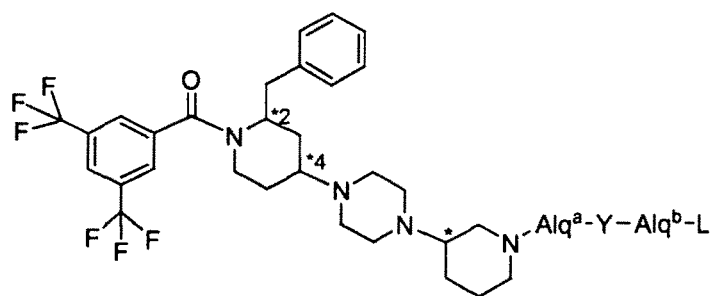


Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
60	B7	ec	C=O	ec		2R-trans
53	B7	ec	C=O	ec		2R-trans
54	B7	ec	C=O	ec		2R-trans
16	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
17	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
18	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
19	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
20	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
98	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
93	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
100	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans



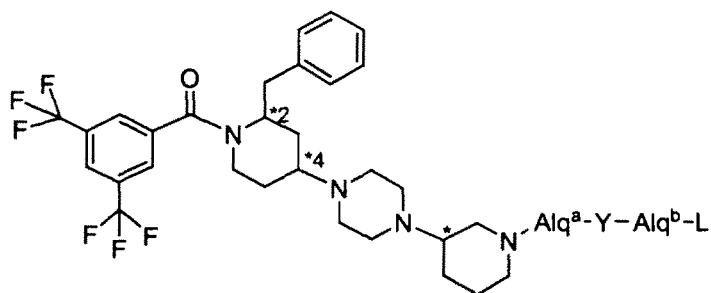
Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
85	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
99	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
97	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
101	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
88	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
102	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
21	B6	ec	C=O	ec		2R-trans

ES 2 297 275 T3

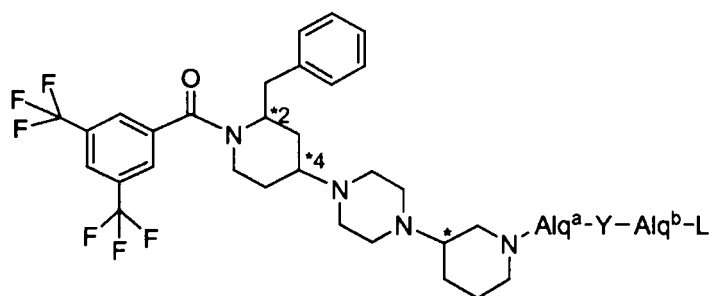


N° de com.	N° de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
42	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
63	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
22	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
23	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
8	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
11	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
82	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
75	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
9	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
10	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
47	B4	ec	C=O	ec		2R-trans

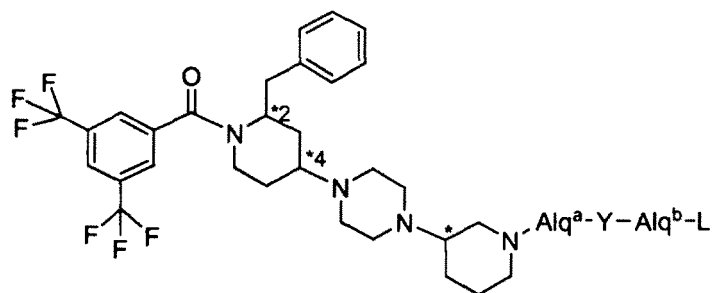
ES 2 297 275 T3



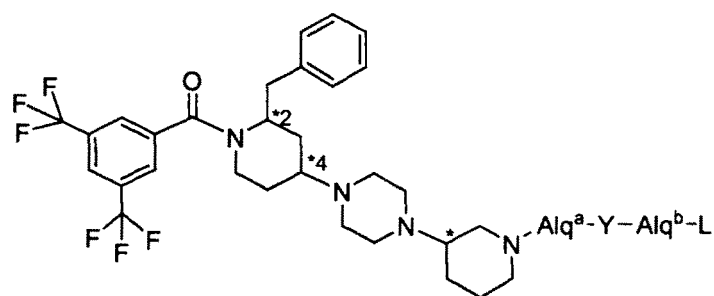
Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
57	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
70	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
62	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
67	B8	ec	C=O	ec		2R-trans
64	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
12	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
3	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
13	B15	ec	C=O	ec		2R-cis; (E)-2-buteno-dioato(1:2)
43	B4	ec	C=O			2R-trans
48	B4	ec	C=O			2R-trans
56	B8	ec	C=O			2R-trans
35	B3	ec		ec		2R-trans



Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
25	B3	ec		ec		2R-trans
55	B3	ec		ec		[2R-[2 α ,4 β (R*)]]
59	B3	ec		ec		[2R-[2 α ,4 β (S*)]]
36	B3	ec		ec		2R-trans
38	B3	ec		ec		2R-trans
92	B13.b	ec		ec		2R-trans
86	B13.b	ec		ec		2R-trans
87	B13.a	ec		ec		2R-trans
95	B13.a	ec		ec		2R-trans
34	B3	ec		ec		2R-trans
37	B3	ec		ec		2R-trans

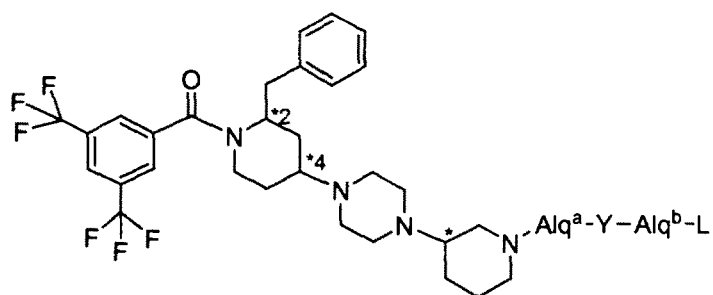


Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
84	B13.a	ec		ec		2R-trans
96	B13.b	ec		ec		2R-trans
83	B13.a	ec		ec		2R-trans
90	B13.a	ec		ec		2R-trans
29	B3	ec		ec		2R-trans
104	B13.a	ec		ec		2R-trans
33	B3	ec		ec		2R-trans



Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
40	B3	ec		ec		2R-trans
32	B3	ec		ec		2R-trans
39	B3	ec		ec		2R-trans
44	B3	ec		ec		2R-trans
28	B3	ec		ec		2R-trans
30	B3	ec		ec		2R-trans
27	B3	ec		ec		2R-trans
50	B3	ec		ec		2R-trans
81	B16	ec		ec		2R-trans
68	B3	ec		ec		2R-trans
31	B3	ec		ec		2R-trans

ES 2 297 275 T3

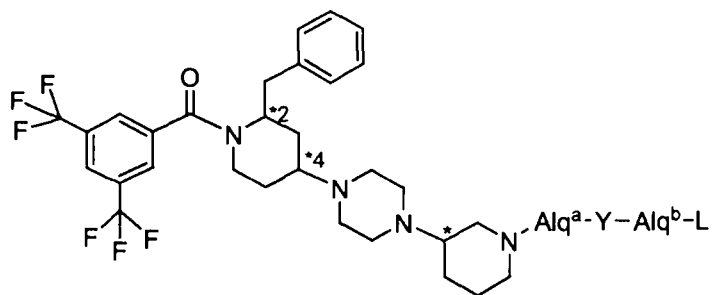


Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
80	B16	ec		ec		2R-trans
69	B3	ec		ec		2R-trans
107	B16	ec		ec		2R-trans
7	B3	ec		ec		2R-trans
78	B16	ec		ec		2R-trans
73	B13.b	ec		ec		2R-trans
72	B3	ec		ec		2R-trans
58	B13.a	ec		ec		2R-trans
45	B3	ec		ec		2R-trans
46	B3	ec		ec		2R-trans
49	B3	ec				2R-trans

ES 2 297 275 T3

5

10



15

20

25

Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
91	B11	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
94	B11	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
103	B12	ec	C=CH-NO ₂	ec		2R-trans

ec: enlace covalente

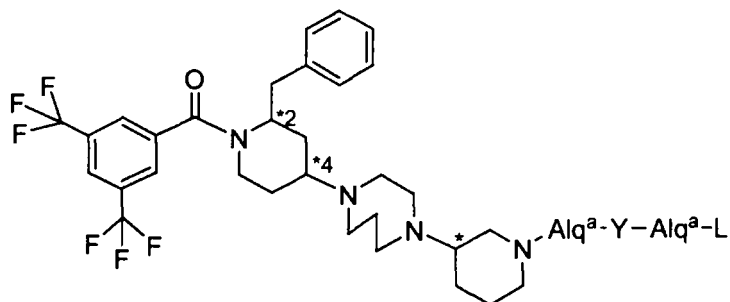
30

TABLA 2

35

40

45



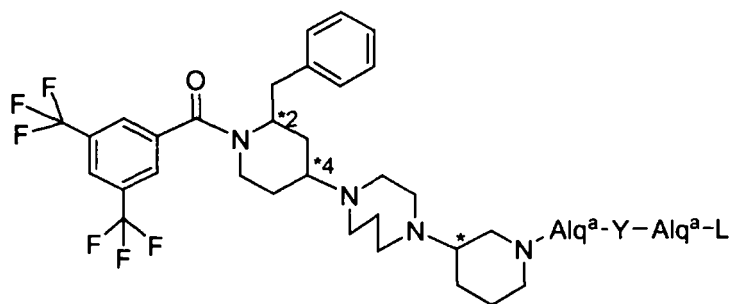
50

55

60

65

Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
113	B2	ec	ec	ec	H	2R-cis
117	B2	ec	ec	ec	H	2R-trans
123	B2	ec	ec	ec	H	2R-trans+2R-cis
110	B1	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
111	B1	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
114	B4	ec	C=O	ec		2R-cis



Nº de com.	Nº de ej.	Alq ^a	Y	Alq ^b	L	Estereodescriptores
121	B5	ec	C=O	ec		2R-cis
115	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
112	B5	ec	C=O	ec		2R-cis
116	B5	ec	C=O	ec		2R-trans
119	B4	ec	C=O	ec		2R-cis
118	B4	ec	C=O	ec		2R-trans
120	B3	ec		ec		2R-cis
122	B3	ec		ec		2R-trans

ec = enlace covalente

ES 2 297 275 T3

C. Datos analíticos

Para varios compuestos, se registraron o bien los puntos de fusión, los datos de CL-EM o las rotaciones ópticas.

5 1. Puntos de fusión

Si fue posible, se obtuvieron los puntos de fusión (o intervalos) con un banco de Leica VMHB Koffler. Los puntos de fusión no están corregidos.

10

TABLA 3

Puntos de fusión para compuestos seleccionados

15

Nº de compuesto	Resultado (°C)
56	83°C
61	104°C
62	114°C
63	110°C
65	94°C
66	97°C
67	150°C

30

35

2. Condiciones de CL-EM

Método A

40

Se suministró el gradiente de HPLC mediante un sistema Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) con un calentador de columna fijado a 40°C. Se dividió el flujo de la columna en un detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que funciona en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo la HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 100% de B en 1 min., el 100% de B durante 1 min. y reequilibrar con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

45

50

Se adquirieron los espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 1 s usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa. Se realizó la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

55

60

65

ES 2 297 275 T3

TABLA 4

Pico original de CL-EM y tiempo de retención para compuestos seleccionados

Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
1	673	6,36
2	583	5,09
3	715	6,34
4	583	5,24
6	673	6,55
8	687	6,02
9	705	6,01
10	721	6,12
11	701	6,14
12	723	6,05
13	715	6,5
14	665	5,93
15	651	5,84
16	681	5,67
17	677	5,82
18	677	5,86
19	691	5,96
20	693	5,99
21	677	5,6
22	709	5,86
23	688	5,61
24	705	5,78
25	729	6,49
26	651	6,01

ES 2 297 275 T3

	Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
5	27	757	6,26
	28	723	6,14
	29	729	6,44
10	30	737	6,08
	31	767	6,18
15	32	741	5,63
	33	757	6,38
	34	806	6,69
20	35	689	5,94
	36	763	6,68
	37	796	6,48
25	38	758	6,51
	39	742	6,5
30	40	761	6,43
	41	679	6,58
	42	705	6,2
35	43	707	6,39
	44	803	6,57
40	45	765	6,51
	46	803	6,52
	47	717	6,36
45	48	715	6,61
	49	737	6,49
50	50	791	6,66
	51	651	6,20
	52	651	6,22
55	53	780	6,11
	54	780	6,10
	55	729	5,82
60	57	712	6,23
	58	843	6,50

65

ES 2 297 275 T3

	Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
5	59	729	5,83
	60	722	5,55
	64	755	6,26
10	72	753	6,16
	73	753	5,78
15	74	727	5,90
	76	709	6,06
	77	709	5,93
20	78	739	5,84
	79	693	5,78
25	80	739	5,91
	82	821	6,39
	83	773	5,87
30	84	863	6,53
	85	813	6,37
	86	863	6,53
35	87	849	6,48
	88	813	6,39
40	89	737	6,27
	90	819	6,30
	91	692	5,79
45	92	759	5,82
	93	827	6,49
50	94	756	5,86
	95	759	6,18
	96	773	5,87
55	97	723	5,75
	98	737	5,72
60	99	827	6,46
	100	737	5,74
65	101	737	5,80

ES 2 297 275 T3

Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
102	827	6,47
103	711	5,61
104	849	6,45
108	583	5,10
109	583	5,13

Método B

Se suministró el gradiente de HPLC mediante un sistema Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) con un calentador de columna fijado a 40°C. Se dividió el flujo de la columna en un detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que funciona en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo la HPLC en fase inversa en una columna Xterra MS C18 (5 mm, 3,9 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% de acetato de amonio 6,5 mM + 15% de acetonitrilo; fase móvil B: 20% de acetato de amonio 6,5 mM + 80% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A durante 3 min. hasta el 100% de B en 5 min., del 100% de B durante 6 min. al 100% de A en 3 min., y reequilibrar con el 100% de A durante 3 min.). Se adquirieron los espectros de masas como en el método A.

TABLA 5

Pico original de CL-EM y tiempo de retención para compuestos seleccionados

Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. B	Tiempo de retención
68	752	5,10
69	752	5,30
70	703	4,40
75	702	4,50
81	738	4,90
110	687	3,57
111	687	3,43
112	691	4,70
114	665	4,77
115	695	4,30
116	691	4,64
118	735	5,14
119	735	4,30

ES 2 297 275 T3

Método C

Se suministró el gradiente de HPLC mediante un sistema Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) con un calentador de columna fijado a 40°C. Se dividió el flujo de la columna en un detector de matriz de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que funciona en modo de ionización positivo y negativo. Se llevó a cabo la HPLC en fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 mm, 4,6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 30% de acetato de amonio 6,5 mM + 40% de acetonitrilo + 30% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde el 100% de A durante 1 min. hasta el 100% de B en 4 min., del 100% de B durante 5 min. al 100% de A en 3 min., y reequilibrar con el 100% de A durante 2 min.). Se adquirieron los espectros de masas como en el método A.

TABLA 6

Pico original de CL-EM y tiempo de retención para compuestos seleccionados

Nº de compuesto	CL-EM EM(MH+) Mét. B	Tiempo de retención
120	743	10,2
121	695	8,90
122	743	9,90

Rotaciones ópticas

Se registraron las rotaciones ópticas en un polarímetro (Perkin Elmer) a 20°C en metanol, usando una longitud de trayectoria de la celda = 1 dm, un volumen = 5 ml a una concentración = 0,5 mg/ml.

TABLA 7

Datos de rotación óptica para compuestos seleccionados

Nº de compuesto	[α]	Longitud de onda (nm)
52	+29,84	589 nm
57	-27,07	589 nm

D. Ejemplo farmacológico

Ejemplo C.1

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

Se investigaron los compuestos según la invención para determinar su interacción con diversos receptores de neurotransmisores, canales iónicos y sitios de unión a transportador usando la técnica de unión a radioligando. Se incubaron membranas de homogeneizados tisulares o de células, que expresaban el receptor o transportador de interés, con una sustancia marcada radiactivamente (³H]- o [¹²⁵I]ligando) para marcar un receptor particular. Se distinguió la unión a receptores específicos del radioligando del marcaje de membrana no específico inhibiendo selectivamente el marcaje del receptor con un fármaco no marcado (el blanco), que se sabe que compete 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 radiactividad no unida mediante filtración rápida con succión. Se contó la radiactividad unida a membrana en un contador de centelleo y se expresaron los resultados en cuentas por minuto (cpm).

Se disolvieron los compuestos en DMSO y se sometieron a prueba a 10 concentraciones que oscilaban desde 10⁻¹⁰ hasta 10⁻⁵ M.

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

ES 2 297 275 T3

Los valores de unión a receptores (pCI_{50}) para h-NK₁ oscilan para todos los compuestos según la invención entre 10 y 6.

5 Ejemplo C.2

Transducción de la señal (TS)

Esta prueba evalúa la actividad antagonista de NK₁ funcional *in vitro*. Para las mediciones de las concentraciones de Ca⁺⁺ intracelulares, se hicieron crecer las células en placas de 96 pocillos (pared negra/fondo transparente) de Costar durante 2 días hasta que alcanzaron la confluencia. Se cargaron las células con Fluo3 2 μ M en DMEM que contenía BSA al 0,1% y probenecid 2,5 mM durante 1 h a 37°C. Se lavaron 3x con un tampón Krebs (NaCl 140 mM, MgCl₂·x6H₂O 1 mM, KCl 5 mM, glucosa 10 mM, HEPES 5 mM; CaCl₂ 1,25 mM; pH 7,4) que contenía probenecid 2,5 mM y BSA al 0,1% (tampón Ca⁺⁺). Se preincubaron las células con un intervalo de concentración de antagonistas durante 20 min. a TA y se midieron las señales de Ca⁺⁺ tras la adición de los agonistas en un lector de imágenes por fluorescencia en placas (FLIPR de Molecular Devices, Crawley, Inglaterra). El pico del Ca⁺⁺-transitorio se consideró como la señal relevante y se analizaron los valores medios de pocillos correspondientes tal como se describe a continuación.

20 Se analizaron las curvas de respuesta a la dosis sigmoideas mediante ajuste de la curva asistido por ordenador, usando el programa GraphPad. El valor de CE₅₀ de un compuesto es la dosis eficaz que muestra el 50% del efecto máximo. Para las curvas medias, se normalizó la respuesta al agonista con la mayor potencia al 100%. Para las respuestas a los antagonistas, se calculó el valor de CI₅₀ usando regresión no lineal.

25 Se presentan en la tabla 8 los datos de pCI_{50} para las pruebas de transducción de la señal para una selección representativa de compuestos. Las últimas columnas indican (sin limitarse a ello) para qué acción los compuestos podrían ser los más adecuados. Por supuesto, ya que para algunos receptores de neurocinina no se determinaron datos, es obvio que estos compuestos podrían atribuirse a otro uso adecuado.

30

TABLA 8

Datos farmacológicos para la transducción de la señal para compuestos seleccionados (n.d. = no determinado)

35

Nº de com.	pCI_{50} NK ₁	pCI_{50} NK ₂	pCI_{50} NK ₃	Adecuado para
5	6,1	n.d.	n.d.	NK ₁
13	6,3	n.d.	5,0	NK ₁
45 124	6,4	5,3	5,6	NK ₁
87	6,5	6,1	5,1	NK ₁
58	6,6	5,7	5,0	NK ₁
50 111	6,6	n.d.	5,1	NK ₁
99	6,7	5,2	5,5	NK ₁
55 110	6,7	n.d.	5,0	NK ₁

60

65

ES 2 297 275 T3

Nº de com.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
5 120	6,7	n.d.	5,1	NK ₁
90	6,8	5,7	5,0	NK ₁
10 112	6,8	n.d.	5,0	NK ₁
93	6,9	5,0	5,3	NK ₁
114	6,9	n.d.	5,1	NK ₁
15 119	6,9	n.d.	5,0	NK ₁
121	6,9	n.d.	5,1	NK ₁
50	7,0	5,2	5,1	NK ₁
20 122	7,0	n.d.	5,0	NK ₁
3	7,1	n.d.	5,7	NK ₁
25 85	7,1	5,4	5,3	NK ₁
108	7,1	5,0	5,0	NK ₁
44	7,2	n.d.	5,3	NK ₁
30 82	7,2	5,5	5,1	NK ₁
89	7,2	5,3	5,1	NK ₁
118	7,2	n.d.	5,6	NK ₁
35 1	7,3	n.d.	n.d.	NK ₁
34	7,3	n.d.	5,7	NK ₁
40 109	7,3	5,0	5,0	NK ₁
116	7,3	n.d.	5,4	NK ₁
115	7,4	n.d.	5,2	NK ₁
45 17	7,5	n.d.	5,6	NK ₁
12	7,6	n.d.	5,5	NK ₁
19	7,6	n.d.	5,7	NK ₁
50 24	7,6	n.d.	5,4	NK ₁
31	7,6	n.d.	5,5	NK ₁
55 2	7,7	n.d.	n.d.	NK ₁
18	7,7	n.d.	5,6	NK ₁
21	7,7	n.d.	5,9	NK ₁
60 23	7,7	5,4	5,7	NK ₁
75	7,7	5,6	5,5	NK ₁

65

ES 2 297 275 T3

Nº de com.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
5 81	7,7	5,6	5,8	NK ₁
59	7,8	5,5	5,7	NK ₁
10 14	7,9	n.d.	5,7	NK ₁
77	7,9	5,7	5,5	NK ₁
98	7,9	5,3	5,7	NK ₁
15 35	8,0	n.d.	5,7	NK ₁
62	8,0	5,4	5,5	NK ₁
65	8,0	5,8	5,2	NK ₁
20 74	8,0	5,4	5,5	NK ₁
91	8,0	6,0	5,4	NK ₁
25 97	8,0	5,4	5,6	NK ₁
103	8,0	5,2	5,0	NK ₁
42	8,1	n.d.	5,6	NK ₁
30 56	8,1	6,0	5,7	NK ₁
61	8,1	5,5	5,2	NK ₁
35 67	8,2	5,3	5,8	NK ₁
60	8,3	n.d.	5,2	NK ₁
63	8,3	5,5	5,2	NK ₁
40 66	8,3	5,5	5,5	NK ₁
84	6,6	6,3	5,9	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
83	6,8	6,1	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
45 104	6,9	5,9	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
48	7,5	6,0	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
50 45	7,7	5,8	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
25	7,8	6,4	7,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
30	7,8	6,2	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
55 46	7,8	6,3	6,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
49	7,8	6,2	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
60 96	7,8	6,4	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
79	7,9	5,8	6,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
92	7,9	6,3	6,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃

65

ES 2 297 275 T3

Nº de com.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
55	8,0	6,1	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
80	8,0	6,1	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
68	8,0	5,8	5,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
73	8,1	6,1	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
29	8,2	5,9	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
38	8,2	6,7	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
39	8,2	6,2	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
86	8,2	6,4	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
32	8,3	6,2	7,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
78	8,4	6,1	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
7	7,3	n.d.	6,0	NK ₁ /NK ₃
33	7,4	n.d.	6,0	NK ₁ /NK ₃
88	7,4	5,6	6,2	NK ₁ /NK ₃
20	7,5	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₃
36	7,5	5,3	6,2	NK ₁ /NK ₃
95	7,5	5,5	5,9	NK ₁ /NK ₃
10	7,6	5,4	6,3	NK ₁ /NK ₃
40	7,6	5,1	6,6	NK ₁ /NK ₃
8	7,7	5,0	6,6	NK ₁ /NK ₃
11	7,7	5,5	6,0	NK ₁ /NK ₃
27	7,7	n.d.	5,9	NK ₁ /NK ₃
72	7,7	5,7	5,9	NK ₁ /NK ₃
76	7,7	5,7	5,8	NK ₁ /NK ₃
94	7,7	5,4	6,0	NK ₁ /NK ₃
9	7,8	5,6	6,1	NK ₁ /NK ₃
47	7,8	5,3	6,3	NK ₁ /NK ₃
69	7,8	5,6	6,2	NK ₁ /NK ₃
107	7,8	n.d.	5,9	NK ₁ /NK ₃
15	7,9	5,2	6,8	NK ₁ /NK ₃
16	7,9	5,0	6,0	NK ₁ /NK ₃
37	7,9	5,7	6,2	NK ₁ /NK ₃

ES 2 297 275 T3

Nº de com.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
57	7,9	5,5	6,1	NK ₁ /NK ₃
64	7,9	5,2	6,1	NK ₁ /NK ₃
22	8,0	5,6	6,3	NK ₁ /NK ₃
28	8,0	5,7	6,8	NK ₁ /NK ₃
43	8,0	5,7	6,3	NK ₁ /NK ₃
26	8,1	5,1	6,1	NK ₁ /NK ₃
41	8,1	5,5	7,0	NK ₁ /NK ₃
70	8,1	5,4	5,9	NK ₁ /NK ₃
53	8,3	5,7	7,3	NK ₁ /NK ₃
54	8,3	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₃
52	8,4	5,5	6,3	NK ₁ /NK ₃
51	8,5	5,0	6,1	NK ₁ /NK ₃

E. Ejemplos de composición

“Principio activo” (P.A.) tal como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, a las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y a la forma de N-óxido del mismo.

Ejemplo E.1

Gotas orales

Se disolvieron 500 gramos del P.A. en 0,5 l de ácido 2-hidroxi-propanoico y 1,5 l de polietilenglicol a 60~80°C. Tras enfriar hasta 30~40°C, se añadieron 35 l de polietilenglicol y se agitó bien la mezcla. Entonces se añadió una disolución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y mientras se agitaba se añadieron 2,5 l de aroma de cacao y polietilenglicol en cantidad suficiente hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución de gotas orales que comprendía 10 mg/ml de P.A. Se llenó la disolución resultante en recipientes adecuados.

Ejemplo E.2

Disolución oral

Se disolvieron 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada por ebullición. En 3 l de esta disolución se disolvieron en primer lugar 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y después de eso 20 gramos del P.A. Se combinó la última disolución con la parte restante de la primera disolución y se añadieron a la misma 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de disolución de sorbitol al 70%. Se disolvieron 40 gramos de sacarina sódica en 0,5 l de agua y se añadieron 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella. Se combinó la última disolución con la primera, se añadió agua en cantidad suficiente hasta un volumen de 20 l proporcionando una disolución oral que comprendía 5 mg del principio activo por cucharilla (5 ml). Se llenó la disolución resultante en recipientes adecuados.

ES 2 297 275 T3

Ejemplo E.3

Comprimidos recubiertos con película

5 *Preparación del núcleo del comprimido*

Se mezcló bien una mezcla de 100 gramos del P.A., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón y después de eso se humidificó con una disolución de 5 gramos de dodecilsulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. Se tamizó la mezcla en polvo húmeda, se secó y se tamizó de nuevo. Entonces se
10 añadieron 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcló bien todo y se sometió a compresión para dar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, que contenían cada uno 10 mg del principio activo.

15 *Recubrimiento*

A una disolución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado, se le añadió una disolución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 gramos de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Se añadió la última disolución a la primera y entonces se añadieron 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de
20 polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneizó el total. Se recubrieron los núcleos de comprimido con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo E.4

25 *Disolución 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 en ebullición para inyección. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C, se añadieron
30 mientras se agitaba 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del P.A. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección en cantidad suficiente hasta 1 l, dando una disolución que comprendía 4 mg/ml de P.A. Se esterilizó la disolución mediante filtración y se llenó en recipientes estériles.

35

40

45

50

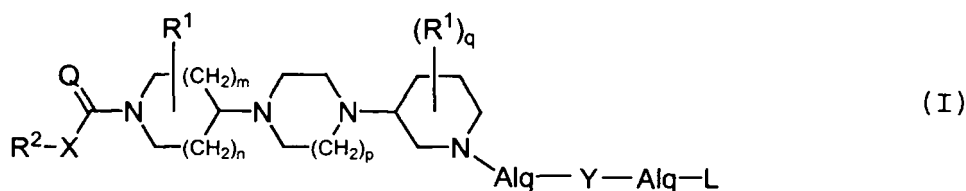
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



15 las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en los que:

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

20 m es un número entero, igual a 1 ó 2, siempre y cuando m es 2, entonces n es 1;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

q es un número entero igual a 0 ó 1;

25 Q es O o NR³;

X es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -O-, -S- o -NR³-;

30 cada R³ independientemente entre sí, es hidrógeno o alquilo;

cada R¹ independientemente entre sí, se selecciona del grupo de Ar¹, Ar¹-alquilo y di(Ar¹)-alquilo;

R² es Ar², Ar²-alquilo, di(Ar²)-alquilo, Het¹ o Het¹-alquilo;

35 Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R o >C=N-R, en las que R es CN o nitro;

40 cada Alq representa, independientemente entre sí, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado lineal o ramificado bivalente, que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; cada radical opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halógeno, ciano, hidroxilo, formilo y amino;

45 L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxilo, Ar³-oxilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, mono y di(alquil)amino, mono y di(Ar³)amino, Ar³, Ar³-carbonilo, Het² y Het²-carbonilo;

Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de halógeno, alquilo, ciano, aminocarbonilo y alquiloxilo;

50 Ar² es naftalenilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de halógeno, nitro, amino, mono y di(alquil)amino, ciano, alquilo, hidroxilo, alquiloxilo, carboxilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo y mono y di(alquil)aminocarbonilo;

55 Ar³ es naftalenilo o fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de alquiloxilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, Ar¹-carboniloxicarbonilo, piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, amino y ciano;

60 Het¹ es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo y 4a,8a-dihidro-2H-cromenilo; cada radical heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno, oxo y alquilo;

65 Het² es un radical heterocíclico monocíclico seleccionado del grupo de tetrahidrofurano, pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de benzopiperidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo,

ES 2 297 275 T3

indolilo, isoindolilo, cromenilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, imidazo-[2,1-b]tiazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxilo y octahidrobenzo-[1,4]dioxilo; cada radical puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹-alquilo, Ar¹-alquiloxialquilo, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxilo, alquiloxialquilo, alquiloxicarbonilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, oxo y oxazolilo; y

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

n es 1;

m es 1;

p es 1;

q es 0;

Q es O;

X es un enlace covalente;

cada R¹ es Ar¹ o Ar¹-alquilo;

R² es Ar²;

Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂- o >C=CH-R o >C=N-R, en las que R es CN o nitro;

cada Alq representa, independientemente entre sí, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, bivalente que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; cada radical opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales hidroxilo;

L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxilo, alquilcarboniloxilo, mono y di(alquilo)amino, mono y di(Ar³)-amino, Ar³, Het² y Het²-carbonilo;

Ar¹ es fenilo;

Ar² es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 radicales alquilo;

Ar³ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente entre sí, seleccionados del grupo de alquiloxilo, alquilo, halógeno, hidroxilo, Ar¹-carboniloxicarbonilo y ciano;

Het² es un radical heterocíclico seleccionado del grupo de tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo e imidazo-[2,1-b]tiazolilo; cada radical opcionalmente sustituido con uno o más radicales Ar¹-alquiloxialquilo, halógeno, alquilo, alquilcarbonilo, piridinilo u oxazolilo; y

alquilo es un radical hidrocarbonado lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno e hidroxilo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque R¹ es Ar¹-metilo y está unido a la posición 2 o R¹ es Ar¹ y está unido a la posición 3.

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

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado** porque p es 1.

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

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque Alq es un enlace covalente.

ES 2 297 275 T3

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque L es Het².

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo de:

5 [2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

[2R-[2 α ,4 β (S*)]]-(2-bencil-4-{4-[1-(tiofen-2-sulfonyl)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

10 [2R-trans]-1-(3-{4-[2-bencil-1-(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-2-fenil-propan-1-ona;

15 [2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(1-furan-3-il-2-hidroxi-etil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

[2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

20 [2R-trans]-{2-bencil-4-[4-(1-ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

[2R-trans]-{2-bencil-4-[4-(1-ciclopentanocarbonil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

25 [2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(2,6-dicloro-benzoil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

30 [2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(3-benciloximetil-tiofen-2-carbonil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona;

[2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(2-trifluorometil-bencenosulfonyl)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona y

35 [2R-trans]-(2-bencil-4-{4-[1-(3,5-dimetil-benzoil)-piperidin-3-il]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metanona.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso como un medicamento.

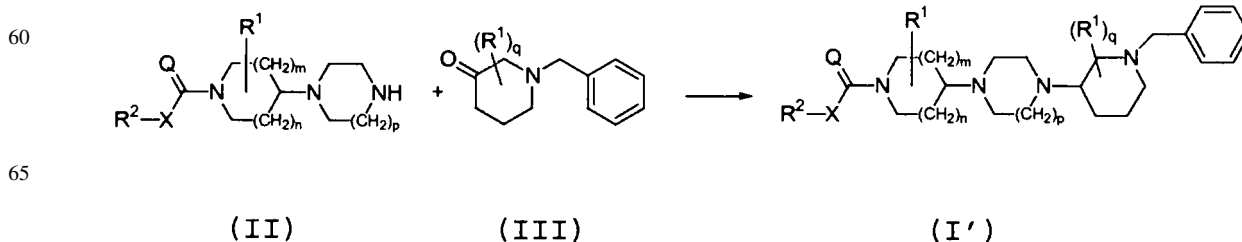
40 11. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la fabricación de un medicamento para tratar estados mediados por taquicinas.

45 12. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia, emesis, ansiedad, depresión, síndrome del intestino irritable (SII), alteraciones del ritmo circadiano, dolor, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

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

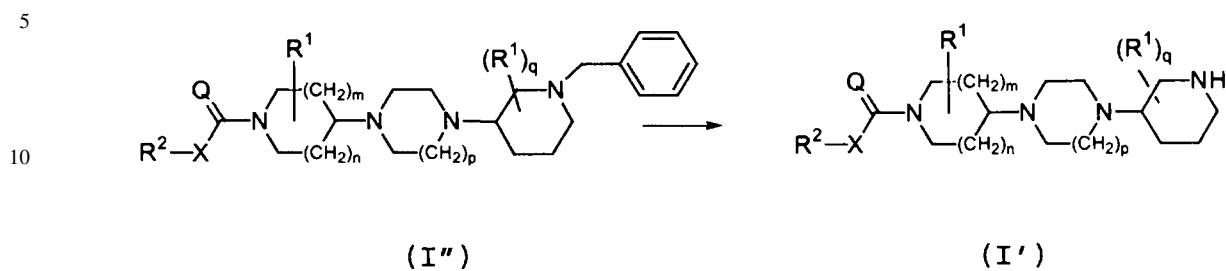
50 14. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizado** porque se mezcla íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

55 15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I''), en el que se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III), en los que los radicales R², X, Q, R¹, m, n, p y q son tal como se definieron en la reivindicación 1.



ES 2 297 275 T3

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I'), en el que un compuesto final de fórmula (I'') se hidrogena de manera reductora, en el que los radicales R², X, Q, R¹, m, n, p y q son tal como se definieron en la reivindicación 1.



15

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula (I'), que comprende las etapas consecutivas de:

- 20
- 1) obtener un compuesto de fórmula (I'') de acuerdo con la reivindicación 15;
 - 2) obtener un compuesto de fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 16.

25

30

35

40

45

50

55

60

65