



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 158**

51 Int. Cl.:

C07D 211/04 (2006.01) **C07D 211/06** (2006.01)
C07D 235/24 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61K 31/48 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05014115 .9**

96 Fecha de presentación : **18.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1598338**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Derivados 1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y compuestos afines como análogos de la noci-ceptina y ligandos del ORL-1 para el tratamiento del dolor.**

30 Prioridad: **18.04.2001 US 284666 P**
18.04.2001 US 284667 P
18.04.2001 US 284668 P
18.04.2001 US 284669 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2009

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU

72 Inventor/es: **Sun, Qun;**
Goehring, Richard R.;
Kyle, Donald;
Chen, Zhengming;
Victory, Sam y
Whitehead, John

74 Agente: **Mainar Roger, Susana**

ES 2 322 158 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-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y compuestos afines como análogos de la nociceptina y ligandos del ORL-1 para el tratamiento del dolor.

Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales Estadounidenses que tienen los Núms. de Depósito 60/284.666, 60/284.667, 60/284.668 y 60/284.669 y fueron todas ellas presentadas el 18 de abril de 2001.

Antecedentes de la invención

El dolor crónico contribuye de manera importante a la discapacidad y es la causa de una inconmensurable cantidad de sufrimiento. El exitoso tratamiento del dolor severo y crónico es una meta primaria del médico, siendo los analgésicos opioides fármacos preferidos.

Hasta hace poco se tenía evidencia de tres clases principales de receptores de opioides en el sistema nervioso central (CNS), teniendo cada clase receptores que constituyen subtipos. Estas clases de receptores fueron designadas como μ , δ y κ . Puesto que los opiáceos tenían una alta afinidad para estos receptores sin ser endógenos del cuerpo, se siguió investigando a fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos fueron identificados como encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

La reciente experimentación ha conducido a la identificación de un cDNA que codifica un receptor tipo opioide (ORL 1) con un alto grado de homología con las clases de receptores conocidas. Este receptor recientemente descubierto fue clasificado como un receptor de opioides solamente sobre la base de razones estructurales, puesto que el receptor no presentaba homología farmacológica. Se demostró inicialmente que ligandos no selectivos que tienen una alta afinidad para los receptores μ , δ y κ tenían baja afinidad para el ORL 1. Esta característica, junto con el hecho de que aún no había sido descubierto un ligando endógeno, condujo a la adopción de la expresión "receptor huérfano".

La posterior investigación condujo al aislamiento y a la determinación de la estructura del ligando endógeno del receptor ORL 1. Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos que es estructuralmente similar a miembros de la familia de los péptidos opioides.

El descubrimiento del receptor ORL 1 ofrece una oportunidad dentro del ámbito del descubrimiento de fármacos para la obtención de nuevos compuestos que puedan ser administrados para la gestión del dolor u otros síndromes modulados por este receptor.

La WO 99/32481 A a nombre de la Alcon Laboratories, Inc. da a conocer un grupo de compuestos que tienen actividad muscarínica. Dichos compuestos pueden ser usados en la fabricación de un medicamento para tratar el glaucoma, la miopía, la psicosis y otros varios estados en los que están implicados los receptores muscarínicos.

La US 5 789 402 a nombre de la Eli Lilly Company da a conocer compuestos que tienen efectos en los sistemas relacionados con la serotonina. Tales compuestos de hetero-oxi-alcanaminas son eficaces productos farmacéuticos para el tratamiento de estados relacionados con o afectados por la reabsorción de serotonina y por el receptor de serotonina 1.

La WO 95/02405 A a nombre de la Merck & Co., Inc. da a conocer compuestos piperidinílicos de benzoxazinona y benzopirimidinona. Dichos compuestos son útiles como antagonistas de los receptores de oxitocina y vasopresina.

La US 3 325 499 a nombre de la Ireland Poos da a conocer ciertos compuestos de oxindol sustituido [(1-(1-hidrocarbilo-4-piperidil)-2-indolinonas)].

La publicación de Klein *et al.*, ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, DE, vol. 307, N° 5, 1974, páginas 360-366, describe la síntesis de 1-(piperidinil-4)-indolinonas-(2) y -3,4-dihidrocarbostirilos a fin de obtener análogos estructurales de analgésicos conocidos.

El resumen de dicho artículo está también enumerado en la base de datos Database CA [en línea] de Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, EE.UU. [Base de Datos de STN (N° de acceso 1974:477786)].

La publicación de Lobbezoo y Soudijn, J.MED.CHEM., vol. 24, 1981, páginas 777-782, se ocupa de la interacción con los receptores de opiáceos de compuestos derivados del fentanilo o estructuralmente emparentados con el mismo. Dicha publicación da a conocer varios compuestos estructuralmente emparentados con el fentanilo, y los autores determinan las afinidades de dichos compuestos para con el receptor de opiáceos.

Otro artículo de Kelin *et al.*, ARCH. PHARMAZ., vol. 308, N° 75, 1976, páginas 910-916, da a conocer la síntesis y las actividades farmacológicas de análogos cíclicos del fentanilo. La ciclización del grupo acilo con C-2 del anillo aromático produce un cambio de estructura estereoquímica que redundará en una pérdida de actividad analgésica.

ES 2 322 158 T3

La WO 00/6157S A a nombre de la EISAI CO., LTD. da a conocer un proceso para la producción de derivados de indol e intermedios de los mismos. Dichos derivados son útiles como fármacos.

5 La EP 0 976 732 a nombre de la EISAI CO., LTD. da a conocer derivados de amina cíclica 1,4-sustituida. Tales compuestos presentan actividad antagonista para la serotonina y son clínicamente útiles como medicamentos para tratar y p. ej. para mejorar y prevenir la parálisis espástica.

10 La WO 99/09984 A a nombre de la Merck & Co., Inc. da a conocer ciertos compuestos de pirrolidina y piperidina. Estos compuestos pueden ser útiles como moduladores de la actividad de los receptores de quemoquina.

15 La WO 96/13265 A a nombre de la Merck & Co., Inc. da a conocer piperidinas 4-heterociclo-sustituidas. Tales compuestos promueven la liberación de hormona del crecimiento en los humanos y los animales, cuya propiedad puede ser usada para promover p. ej. el crecimiento de animales para la alimentación o para tratar estados caracterizados por una deficiencia en la secreción de hormona del crecimiento.

20 La EP 0 355 663 a nombre de la BASF AG da a conocer bislactamas 2,6-polialquilpiperidin-sustituidas y su uso para la estabilización de material orgánico.

25 La US 5 760 054 a nombre de la Merck & Co., Inc. da a conocer antagonistas de los receptores alfa-1C-adrenérgicos. Además se da a conocer su síntesis y su uso como antagonistas selectivos p. ej. para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna.

30 La WO 01/60796 A a nombre de la Meiji Seika Kaisha, LTD. da a conocer derivados de fenoxialquilamina que son útiles como agonistas de los receptores de opioides δ .

35 La WO 01/70689 A a nombre de la Meiji Seika Kaisha, LTD. da a conocer derivados de difenilalquilamina que son útiles como agonistas de los receptores de opioides δ .

40 La WO 02/14315 A a nombre de la Ortho McNeil Pharmaceutical, Inc. da a conocer pirazoles sustituidos, métodos para fabricarlos, composiciones que los contienen, y métodos para usarlos para el tratamiento de p. ej. enfermedades autoinmunes mediadas por la catepsina S.

45 La WO 02/20011 A a nombre de la Ortho McNeil Pharmaceutical, Inc. también da a conocer pirazoles sustituidos. Dichos pirazoles se usan en un método que ahí se describe para tratar un estado alérgico que incluye a un estado alérgico atópico.

50 La publicación de Forbes, TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, 2001, páginas 6943-6945, describe la breve y eficaz síntesis de indol-2-onas N-sustituyentes (oxindoles). Dicha estrategia de síntesis constituye una ruta general para la obtención de indol-2-onas N-sustituidas.

Objetos y breve exposición de la invención

55 Es en consecuencia un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar nuevos compuestos que presenten afinidad para el receptor ORL 1.

60 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar nuevos compuestos que presenten afinidad para el receptor ORL 1 y uno o varios de los receptores μ , δ o κ .

65 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar nuevos compuestos para tratar a un paciente que padezca de dolor crónico o agudo administrando un compuesto que tenga afinidad para el receptor ORL 1.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar nuevos compuestos que en los receptores μ , δ o κ tengan una actividad agonista que sea mayor que la de los compuestos que están actualmente disponibles, como p. ej. la morfina.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de describir el uso de nuevos compuestos según la invención en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor crónico y agudo a base de administrar compuestos que en los receptores μ , δ y κ tengan una actividad agonista que sea mayor que la de los compuestos actualmente disponibles.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de describir el uso de nuevos compuestos según la invención en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor crónico y agudo a base de administrar compuestos no opioides que tengan actividad agonista en los receptores μ , δ y κ y produzcan menos efectos secundarios que los compuestos actualmente disponibles.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención el de aportar compuestos que sean útiles como analgésicos, antiinflamatorios, diuréticos, anestésicos y agentes neuroprotectores, antihipertensivos, antiansiolíticos;

agentes para el control del apetito; reguladores del oído; antitusivos, antiasmáticos, moduladores de la actividad locomotora, moduladores del aprendizaje y de la memoria, reguladores de la liberación de neurotransmisores y hormonas, moduladores de la función renal, antidepresivos, agentes para tratar la pérdida de memoria debida a la enfermedad de Alzheimer o a otras demencias, antiepilépticos, anticonvulsivantes, agentes para tratar la abstinencia de la adicción al alcohol y a las drogas, agentes para controlar el balance hídrico, agentes para controlar la excreción de sodio y agentes para controlar los trastornos de la presión sanguínea arterial, y métodos para administrar dichos compuestos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para modular central y/o periféricamente una respuesta farmacodinámica de uno o varios receptores de opioides (ORL-1, μ , δ y κ). La respuesta puede ser atribuida al compuesto que estimula (agonista) o inhibe (antagonista) al receptor o a los receptores que son uno o varios. Ciertos compuestos pueden estimular a un receptor (como p. ej. un agonista μ) e inhibir a un distinto receptor (como p. ej. un antagonista de ORL-1).

Otros objetos y ventajas de la presente invención quedarán de manifiesto a la luz de la siguiente descripción detallada de la misma.

La presente invención en ciertas realizaciones comprende compuestos que tienen la fórmula (IIA):

20

25

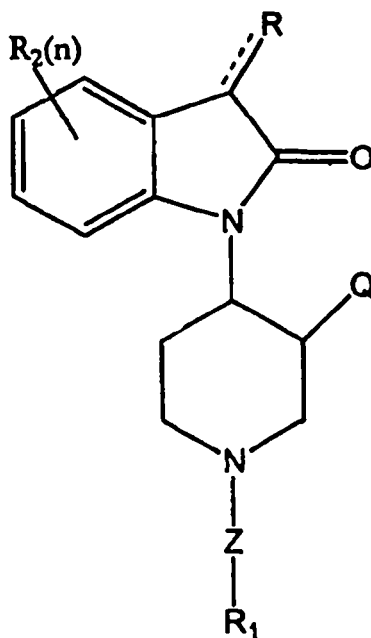
30

35

40

45

50



(IIA)

donde

la línea de puntos representa a un enlace doble opcional;

Z es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{}$ y $-\text{HC}=\text{CH}-$, donde los átomos de carbono y/o nitrógeno son insustituídos o sustituidos con un grupo alquilo inferior, halógeno, hidroxilo o alcoxi;

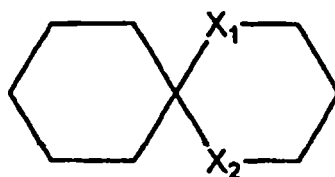
R y Q son iguales o distintos y R es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alquenilo, C_{1-10} alquilideno, C_{3-12} cicloalquilo, C_{1-10} alcoxi y oxo;

y Q es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alquenilo, C_{1-10} alquilideno, C_{3-12} cicloalquilo, C_{1-10} alcoxi y oxo;

n es un entero que va de 0 a 3;

ES 2 322 158 T3

R_1 es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo, C_{2-10} alquenilo, amino, C_{1-10} alquilamino, C_{3-12} cicloalquilamino, bencilo, C_{3-12} cicloalquenilo, un anillo arílico o heteroarílico monocíclico, bicíclico o tricíclico, un anillo heteromonocíclico, un sistema de anillos bicíclico y un sistema de anillos espiro de fórmula (V):



(V)

donde X_1 y X_2 son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de NH, O, S y CH_2 ;

donde dicho arilo monocíclico es preferiblemente fenilo;

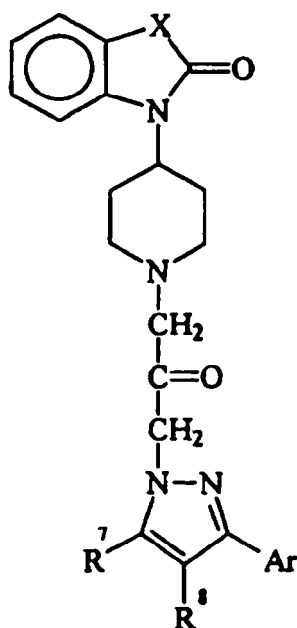
donde dicho arilo bicíclico es preferiblemente naftilo;

donde dicho alquilo, cicloalquilo, alquenilo, C_{1-10} alquilamino, C_{3-12} cicloalquilamino o bencilo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi, nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, bencilo y benciloxi, siendo dicho fenilo, bencilo y benciloxi opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi y ciano;

donde dicho C_{3-12} cicloalquilo, C_{3-12} cicloalquenilo, arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, anillo heteroarílico, anillo heteromonocíclico, sistema de anillos heterobicíclico y sistema de anillos espiro de fórmula (V) son opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi, nitro, trifluorometilo, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi, donde dichos fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi son opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi y ciano;

R_2 es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo y halógeno, siendo dicho alquilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

pero no a un compuesto de la fórmula siguiente



donde X es CHR^{41} y R^{41} es C_{1-5} alquilo y donde Ar es un anillo de arilo monocíclico opcionalmente sustituido con halógeno, C_{1-5} alcoxi, C_{1-15} alquilo y ciano, y donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcoxi o halógeno; y como alternativa R^7 y R^8 pueden tomarse juntamente para formar un anillo carbocíclico

ES 2 322 158 T3

o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones preferidas, Q de la fórmula (IIA) es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones preferidas, R de la fórmula (IIA) es metilo, etilo o etilideno.

En ciertas realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el alquilo R_1 es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

En ciertas realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el cicloalquilo R_1 es ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo o norbornilo.

En otras realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el sistema de anillos bicíclico R_1 es naftilo. En otras realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el sistema de anillos bicíclico R_1 es tetrahidronaftilo o decahidronaftilo y el sistema de anillos tricíclico R_1 es dibenzocicloheptilo. En otras realizaciones preferidas, R_1 es fenilo o bencilo.

En otras realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el anillo aromático bicíclico R_1 es un anillo de 10 miembros, y preferiblemente quinolina o naftilo.

En otras realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), el anillo aromático bicíclico R_1 es un anillo de 9 miembros, y preferiblemente indenilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula (IIA), Z es un enlace, metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula (IIA), el grupo Z es sustituido máximamente para no tener sustitución con hidrógeno alguna en el grupo Z de base. Por ejemplo, si el grupo Z de base es $-\text{CH}_2-$, la sustitución con dos grupos metilo retiraría los hidrógenos del grupo Z de base $-\text{CH}_2-$.

En otras realizaciones preferidas de la fórmula (IIA), n es 0.

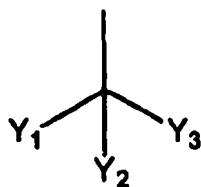
En ciertas realizaciones de la fórmula (IIA), X_1 y X_2 son ambos O.

En otras realizaciones preferidas, la línea de puntos es un enlace doble.

En ciertas realizaciones de la fórmula (IV), al menos uno de los miembros del grupo que consta de ZR_1 o R es $-\text{CH}_2\text{COOV}_1$, tetrazolilmetil-, cianometil-, NH_2SO_2 metil-, NH_2S ometil-, aminocarbonilmetil-, C_{1-4} alquilaminonilmetil- o diC_{1-4} alquilaminocarbonilmetil-.

En ciertas realizaciones de la fórmula (IV), ZR_1 es 3,3 difenilpropilo opcionalmente sustituido en el carbono 3 del propilo con $-\text{COOV}_1$, tetrazolil C_{0-4} alquil-, ciano-, aminocarbonil-, C_{1-4} alquilaminocarbonil- o diC_{1-4} alquilaminocarbonil-.

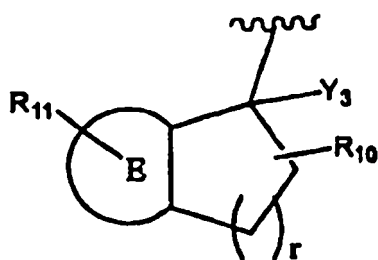
En realizaciones alternativas de la fórmula (IIA), ZR_1 puede ser lo siguiente



donde

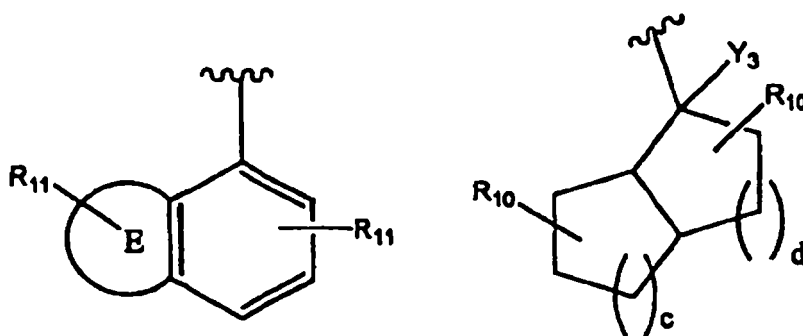
Y_1 es $\text{R}_3-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alquilo, R_4 -arilo, R_5 -heteroarilo, $\text{R}_6-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cicloalquilo, $\text{R}_7-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ heterocicloalquilo, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo, CN o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$; Y_2 es hidrógeno o Y_1 ; Y_3 es hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo; o Y_1 , Y_2 e Y_3 , junto con el carbono al cual están unidos, forman una de las estructuras siguientes:

5



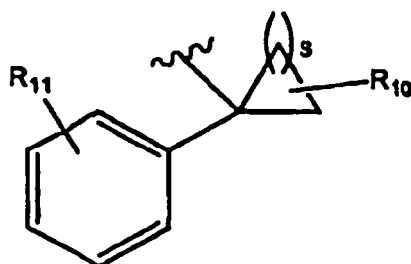
10

15



25

30



35

40

45 donde r es 0 a 3; c y d son independientemente 1 o 2; s es 1 a 5; y el anillo E es un anillo de R₄-fenilo o R₅-heteroarilo condensado;

R₁₀ es de 1 a 3 sustituyentes que son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -NR₈R₉ y -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉;

50

R₁₁ es de 1 a 3 sustituyentes que son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de R₁₀, -CF₃, -OCF₃, NO₂ y halo, o los sustituyentes R₁₁ sobre átomos de carbono cíclico adyacentes pueden formar juntamente un anillo metilenodioxi o etilenodioxi;

55

R₈ y R₉ son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, arilo y aril(C₁-C₆)alquilo;

R₃ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, R₄-arilo, R₆-(C₃-C₁₂)cicloalquilo, R₅-heteroarilo, R₇-(C₃-C₇)heterocicloalquilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ y -S(O)₀₋₂R₁₂;

60

R₆ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo, R₄-arilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ y -SR₁₂;

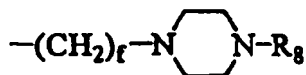
65

R₄ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halo, (C₁-C₆)alquilo, R₁₃-arilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, -CN, -CF₃, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -SO₂R₈, -SOR₈, -SR₈, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈,

ES 2 322 158 T3

-COR₈, -COCF₃, -OCOR₈, -OCO₂R₈, -COOR₈, -(C₁-C₆)alquil-NHCOOC(CH₃)₃, -(C₁-C₆)alquil-NHCOCF₃, -(C₁-C₆)alquil-NHSO₂-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquil-NHCONH-(C₁-C₆)alquilo y

5



10

donde f es 0 a 6; o los sustituyentes R₄ sobre los átomos de carbono cíclico adyacentes pueden juntamente formar un anillo metilenodioxi o etilenodioxi;

15

R₅ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halo, (C₁-C₆)alquilo, R₁₃-arilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, -CN, -CF₃, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N (R₁₄)₂, NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈, -COR₈, -OCOR₈, -OCO₂R₈ y -COOR₈;

20

R₇ es H, (C₁-C₆)alquilo, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -NR₈R₉ o -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉;

25

R₁₂ es H, (C₁-C₆)alquilo, R₄-arilo, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉, -(C₁-C₆)alquil-SR₈ o aril(C₁-C₆)alquilo;

R₁₃ es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo;

30

R₁₄ es seleccionado independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo y R₁₃-C₆H₄-CH₂-.

En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que tiene un único radical y 1-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen a los miembros del grupo que consta de metilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo. un alquilo ramificado significa que uno o varios grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo sustituye(n) a uno o a ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de una cadena de alquilo lineal. La expresión "alquilo inferior" significa un alquilo de 1-3 átomos de carbono.

35

El vocablo "alcoxi" significa un "alquilo" como se ha definido anteriormente conectado a un radical de oxígeno.

40

El vocablo "cicloalquilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburo mono- o multicíclico no aromático que tiene un único radical y 3-12 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos de cicloalquilo monocíclico incluyen a los miembros del grupo que consta de ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de anillos de cicloalquilo multicíclico incluyen a los miembros del grupo que consta de adamantilo y norbornilo.

45

El vocablo "alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un enlace doble de carbono-carbono que tiene un único radical y 2-10 átomos de carbono.

50

Un alqueno "ramificado" significa que uno o varios grupos alquilo tales como metilo, etilo o propilo sustituye(n) a uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- o -CH= de una cadena de alqueno lineal. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen a los miembros del grupo que consta de etenilo, 1- y 2-propenilo, 1-, 2- y 3-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-propenilo, heptenilo, octenilo y decenilo.

55

El vocablo "cicloalqueno" significa un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico o multicíclico no aromático que contiene un enlace doble de carbono-carbono y tiene un único radical y 3 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos de cicloalqueno monocíclico incluyen a los miembros del grupo que consta de ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. Es un ejemplo de anillo de cicloalqueno multicíclico el norbornenilo.

60

El vocablo "arilo" significa un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos que contiene uno, dos o tres anillos que pueden estar unidos entre sí de manera pendiente o condensados, y que contiene un único radical. Los ejemplos de grupos arilo incluyen a los miembros del grupo que consta de fenilo, naftilo y acenaftilo.

65

El vocablo "heterocíclicos" significa compuestos cíclicos que tienen uno o varios heteroátomos (átomos distintos de los de carbono) en el anillo, y que tienen un único radical. El anillo puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado, y los heteroátomos pueden ser seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen a grupos hetero-monocíclicos saturados

ES 2 322 158 T3

de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino y piperacínilo; a grupos hetero-monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como morfolinilo; y a grupos hetero-monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolidinilo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen a los miembros del grupo que consta de dihidrotiofeno, dihidropirano y dihidrofurano. Otros grupos heterocíclicos pueden ser anillos de 7 a 10 carbonos sustituidos con heteroátomos, tales como oxocanilo y tiocanilo. Cuando el heteroátomo es azufre, el azufre puede ser un dióxido de azufre tal como dióxido de tiocanilo.

El vocablo “heteroarilo” significa radicales heterocíclicos insaturados, siendo “heterocíclicos” como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen a grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tales como pirrolilo, piridilo, pirimidilo y piracínilo; a grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, tales como indolilo, quinolilo e isoquinolilo; a grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, tales como furilo; y a grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen un átomo de azufre, tales como tienilo; a grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como oxazolilo; a grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como benzoxazolilo; a grupos hetero-monocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolilo; y a grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como benzotiazolilo. El vocablo “heteroarilo” también incluye a radicales heterocíclicos insaturados, siendo “heterocíclicos” como se ha descrito anteriormente, en los cuales el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, siendo “arilo” como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de radicales condensados incluyen a los miembros del grupo que consta de benzofurano, benzodioxol y benzotiofeno.

En el sentido en el que son aquí utilizadas, las expresiones “ C_{1-4} alquilo heterocíclico”, “ C_{1-4} alquilo heteroaromático” y expresiones similares se refieren a la estructura de anillos unida a un radical alquilo de C_{1-4} .

Todas las estructuras de anillos cíclicos que aquí se describen pueden ser unidas en cualquier punto en el que tal conexión sea posible, como es sabido para un experto en la materia.

En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo “paciente” incluye a un humano o un animal tal como un animal de compañía o un animal de ganadería.

En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo “halógeno” incluye a los miembros del grupo que consta de fluoruro, bromuro, cloruro, yoduro o astaturo.

La invención que aquí se da a conocer pretende incluir todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se dan a conocer. Aunque sin quedar limitadas a las mismas, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a los miembros del grupo que consta de sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y sales similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y sales similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina y sales similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y sales similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, tartrato y sales similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y sales similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y sales similares.

La invención que aquí se da a conocer también pretende incluir a los compuestos que se dan a conocer y están etiquetados isotópicamente por tener o uno o varios átomos sustituidos por un átomo que tiene un distinto número de masa o masa atómica. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados a los compuestos que se dan a conocer incluyen a isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{13}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Algunos de los compuestos que aquí se dan a conocer pueden contener uno o varios centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención también pretende incluir a todas las formas posibles de este tipo, así como a sus formas racémicas y resueltas, y a mezclas de las mismas. Cuando los compuestos que aquí se describen contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique otra cosa, se pretende incluir a los isómeros geométricos de configuración tanto E como Z. Se pretende asimismo que queden incluidos en la presente invención todos los tautómeros.

En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo “estereoisómeros” es un vocablo general para todos los isómeros de moléculas individuales que se diferencian tan sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Dicho vocablo incluye a los enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares unos de otros (diastómeros).

La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos distintos.

ES 2 322 158 T3

El vocablo “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y que es por consiguiente ópticamente activa, donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección contraria.

5 El vocablo “racémica” se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El vocablo “resolución” se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

10 En el sentido en el que se le utiliza en la presente con respecto al receptor ORL-1, el vocablo “modular” significa la mediación de una respuesta farmacodinámica (como p. ej. la analgesia) en un sujeto a base de (I) inhibir o activar al receptor, o (II) afectar directa o indirectamente a la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen a los miembros del grupo que consta de agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y compuestos que afectan directa o indirectamente a la regulación de la actividad del receptor.

Ciertos compuestos preferidos de fórmula (IIA) incluyen a los siguientes:

- 20 3-etilideno-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
25 3-etilideno-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
30 3-etilideno-1-[1-(bencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
35 3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etilideno-1-[1-(*p*-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
40 3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
45 3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
50 3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
55 3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
60 3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclohexil]-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;
65 3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona; y
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos.

La presente invención también aporta el uso de cualquiera de los compuestos descritos en la preparación de un medicamento para tratar el dolor y otros estados de enfermedad modulados por un receptor de opioides, como p. ej. el receptor ORL-1.

5

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a cualquiera que requiera una modulación de los receptores de opioides y ORL 1. La administración puede efectuarse por vía oral, tópicamente, mediante supositorio, mediante inhalación o parenteralmente.

La presente invención también incluye a todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente indicados. Un experto en la materia será consciente de que pueden prepararse sales de adición ácida de los compuestos que aquí se reivindican mediante reacción de los compuestos con el ácido apropiado por los de una variedad de métodos conocidos.

Pueden usarse diversas formas de dosificación oral entre las que se incluyen formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, capletas, gránulos, losanges y polvos a granel, y formas líquidas tales como emulsiones, soluciones y suspensiones. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en solitario o bien pueden ser combinados con varios soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos para los expertos en la materia, entre los que se incluyen, aunque sin carácter limitativo, diluyentes, agentes de suspensión, solubilizantes, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, agentes colorantes y la reconstitución en forma de formulación inyectable.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con al menos otro agente terapéutico. Aunque sin quedar limitados a éstos, los agentes terapéuticos incluyen a los miembros del grupo que consta de agonistas de opioides μ ; analgésicos no opioides; agentes antiinflamatorios no esteroides; inhibidores de la Cox-II; antieméticos; bloqueadores β -adrenérgicos; anticonvulsivantes; antidepressivos; bloqueadores de los canales del Ca²⁺; agentes anticáncer y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con un agonista de opioides μ . Aunque sin quedar limitados a éstos, los agonistas de opioides μ que pueden ser incluidos en las formulaciones de la presente invención incluyen a los miembros del grupo que consta de alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmeltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones preferidas, el agonista de opioides μ es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En otra realización de la invención, el medicamento comprende una mezcla de un inhibidor de la Cox-II y un inhibidor de 5-lipoxigenasa para el tratamiento del dolor y/o de la inflamación. Adecuados inhibidores de la Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de los mismos, están descritos en la Patente U.S. Nº 6.136.839, que queda incorporada en su totalidad a la presente por referencia. Aunque sin quedar limitados a éstos, los inhibidores de la Cox-II incluyen a los miembros del grupo que consta de rofecoxib (Vioxx), celecoxib (Celebrex), DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-164387, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib o enantiómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser combinados en formas de dosificación con analgésicos no opioides, como p. ej. agentes antiinflamatorios no esteroides entre los que se incluyen los miembros del grupo que consta de aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, cidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxacam, sudoxicam o isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Otros adecuados analgésicos no opioides que pueden ser incluidos en las formas de dosificación de la presente invención incluyen a las siguientes clases químicas no limitativas de fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides: derivados del ácido salicílico, incluyendo a los miembros del grupo que consta de aspirina, salicilato sódico, tri-

salicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalacina y olsalacina; derivados de para-aminofenol, incluyendo al acetaminofeno; ácidos indolacéticos e indenoacéticos, incluyendo a los miembros del grupo que consta de indometacina, sulindaco y etodolaco; ácidos heteroarilacéticos, incluyendo a los miembros del grupo que consta de tolmetina, diclofenaco y ceterolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo al ácido mefenámico y al ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo a los miembros del grupo que consta de oxicams (piroxicam, tenoxicam) y pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo a la nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAIDs (NSAIDs = fármacos antiinflamatorios no esteroideos) que pueden ser incluidos en los medicamentos que se emplean en la presente invención, véanse Paul A. Insel Analgesic-Antipuretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (redactores jefes Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon, Novena Edición, 1996), y Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs en Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol. II, 1196-1221 (redactor jefe A. R. Gennaro, 19ª Ed. 1995).

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con agentes antimigraña. Aunque sin quedar limitados a éstos, los agentes antimigraña incluyen a los miembros del grupo que consta alpioprida, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonacina, lisurida, lomericina, metisergrida oxetorona, pizotilina y mezclas de los mismos.

El otro agente terapéutico puede también ser un adyuvante para reducir cualesquiera potenciales efectos secundarios, tal como por ejemplo un agente antiemético. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados agentes antieméticos incluyen a los miembros del grupo que consta de metoclopramida, domperidona, proclorperacina, prometacina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxicina, acetilleucina, monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclicina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimacina, nabilona, oxiperndil, pipamacina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabioles, tietylperacina, tioproperacina, tropisetron y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con bloqueadores β -adrenérgicos. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados bloqueadores β -adrenérgicos incluyen a los miembros del grupo que consta de acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumotol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, butidrina clorhidrato, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con anticonvulsivantes. Aunque sin quedar limitados a éstos, los anticonvulsivantes adecuados incluyen a los miembros del grupo que consta de acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro cálcico, carbamecina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etofoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato magnésico, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidratoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbamecina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato sódico, bromuro potásico, pregabalina, primidona, progabida, bromuro sódico, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina y zonisamida.

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con antidepresivos. Aunque sin quedar limitados a éstos, los antidepresivos adecuados incluyen a los miembros del grupo que consta de bineladina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, indeloxacina clorhidrato, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacetim, trazodona, benmoxina, iproclocida, iproniacida, isocarboxacida, nialamida, octamoxina, fenelcina, cotinina, rolciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, diotepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fententadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflorano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxantona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxacina y cimeldina.

En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con bloqueadores de los canales del Ca²⁺. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados bloqueadores de los canales del Ca²⁺ incluyen a los miembros del grupo que consta de bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina,

barmidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona y perhexilina.

5 En ciertas realizaciones, con los compuestos de la presente invención puede hacerse una forma de dosificación farmacéutica en combinación con agentes anticáncer. Aunque sin quedar limitados a éstos, los adecuados agentes anticáncer incluyen a los miembros del grupo que consta de acivicina; aclarubicina; acodazol clorhidrato; acronina; adocelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; acetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; bisantreno clorhidrato; bisnafida dimesilato; bicelesina; bleomicina sulfato; brequinar sódico; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; carubicina clorhidrato; carcelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbacina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaciuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromoto; epipro-
10 pidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleuquina II (incluyendo la interleuquina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; ioproplatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromam; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfomicina; prednimustina; clorhidrato de procarbacin; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; varozol; ceniplatino; cinostatino y clorhidrato de zorubicina. Aunque sin quedar limitados a éstos, otros fármacos anticáncer incluyen a los miembros del grupo que consta de: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adicifenol; adocelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética 1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de betalactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaciridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamina-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carcelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diaciuona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flecelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxiteno; idramantona; ilmofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; cahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinina; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia, interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuporelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina

A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterilina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA de doble hebra con emparejamiento incorrecto; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+estreptoquinasa de pared celular de miobacteria; mopidamol; inhibidor de los genes de multirresistencia a fármacos; terapia basada en multisupresor tumoral 1; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida, alcohol perilflico; fenacinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de los activadores del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A, inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senesceno; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de fijación de antígenos de cadena única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico, solverol; proteína de fijación de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células troncales; inhibidores de la división de las células troncales; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de los péptidos intestinales vasoactivos superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifen metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células troncales totipotentes; inhibidores de la traducción; treti-noína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas de receptores de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina estimalámero.

Los compuestos de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o bien, con mayor preferencia, sinérgicamente. En una realización preferida, una composición que comprende un compuesto de la presente invención es administrada en concurrencia con la administración de otro agente terapéutico que puede ser parte de la misma composición o bien puede estar en una composición distinta de la que comprende el compuesto de la presente invención. En otra realización, una composición que comprende los compuestos de la presente invención es administrada antes de la administración de otro agente terapéutico o después de la misma.

Cuando son administrados p. ej. por las rutas oral, parenteral o tópica a mamíferos, los compuestos de la presente invención pueden estar en una dosificación situada dentro de la gama de dosificaciones que va desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 3000 mg/kg de peso corporal del paciente por día, y preferiblemente desde poco más o menos 0,01 mg/kg hasta poco más o menos 1000 mg/kg de peso corporal por día, siendo dicha dosificación administrada en forma de dosis única o bien en forma de dosis dividida. Sin embargo, se darán necesariamente variaciones en dependencia del peso y del estado físico (como p. ej. la función hepática y renal) del sujeto que se trate, de la afección que se trate, de la severidad de los síntomas, de la ruta de administración, de la frecuencia del intervalo de dosificación, de la presencia de cualesquiera efectos secundarios deletéreos y del compuesto específico que se utilice, entre otras cosas.

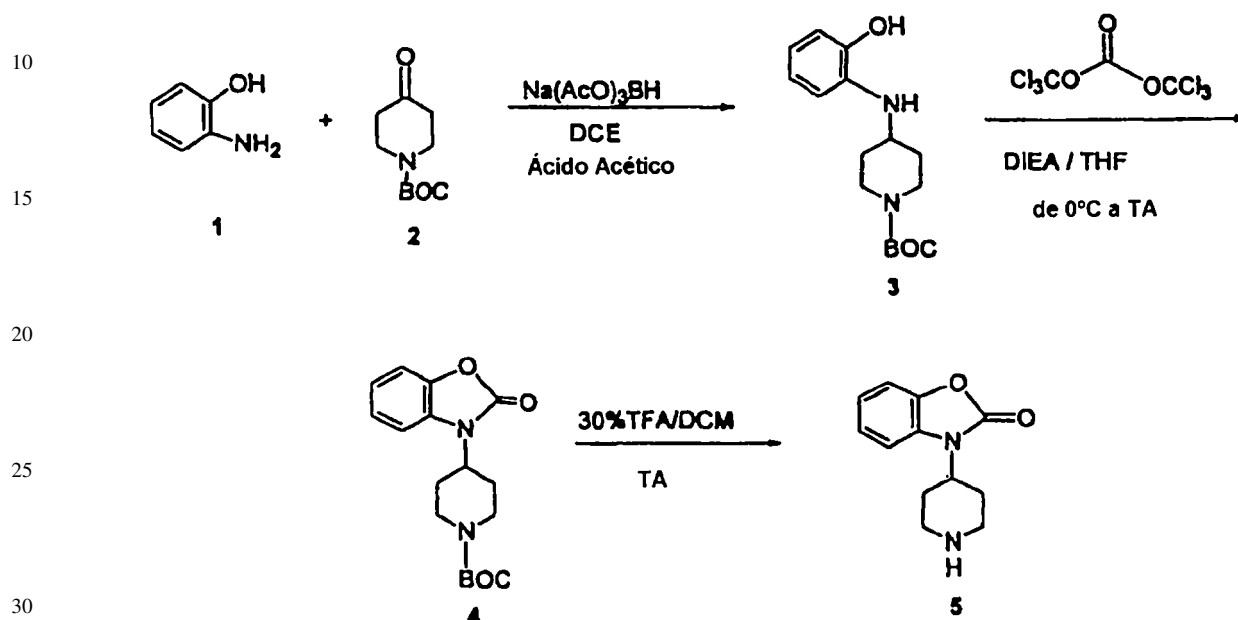
Los compuestos de la presente invención preferiblemente tienen una afinidad de fijación K_1 para el receptor ORL-1 humano de aproximadamente 500 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 20 nM o menos o 5 nM o menos. La afinidad de fijación K_1 puede ser medida por un experto en la materia mediante un ensayo en el que se utilizan membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor tipo opioide (ORL-1) humano como se describe a continuación.

ES 2 322 158 T3

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de los grupos de cabeza de benzoxazolona

5 Los grupos de cabeza de la presente invención fueron sintetizados según el procedimiento siguiente:



Procedimiento

35

A una mezcla de 1 (1,09 g, 10 mmoles), 2 (1,99 g, 10 mmoles) y ácido acético (0,60 g, 10 mmoles) en 50 ml de dicloroetano le fue añadido triacetoxiborohidruro de sodio (2,97 g, 14 mmoles). La mezcla se tuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de Celite, y fue añadido NaOH 1N (50 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con K₂CO₃, filtradas y evaporadas en vacío para así obtener 3 crudo en forma de un sólido de color pardo (2,75 g, rendimiento: 94%).

40

¹H NMR (¹H NMR = resonancia magnética nuclear de ¹H) (CDCl₃) (CDCl₃ = cloroformo deuterado): d 1,20-1,60 (m, 11H), 2,00 (dd, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,60-6,85 (m, 4H).

45

A una solución enfriada con hielo de 3 crudo (12,0 g, 40 mmoles) y DIEA (DIEA = diisopropiletilamina) (20,8 ml, 120 mmoles) en 200 ml de THF (THF = tetrahidrofurano) le fue añadida una solución de trifosgeno (4,32 g, 14,4 mmoles) en 200 ml de THF. Una vez consumada la adición, fue retirado el baño de hielo y la mezcla se tuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron separados por filtración y el filtrado fue evaporado en vacío. El aceite pardo residual fue disuelto en EtOAc (EtOAc = acetato de etilo) y lavado con K₂CO₃ acuoso saturado. La fase orgánica fue secada con K₂CO₃, filtrada y evaporada en vacío para así obtener un aceite rojo que fue filtrado a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 5% de Et₃N, un 25% de EtOAc y un 70% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener un sólido pardo que fue cristalizado desde EtOAc para así obtener 4 puro (10,0 g, rendimiento 78%).

55

¹H NMR (CDCl₃): d 1,50 (s, 9H), 1,85 (d, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H); 4,20-4,45 (m, 3H), 7,00-7,25 (m, 4H).

Una solución de 4 (4,0 g, 17,2 mmoles) en TFA (TFA = ácido trifluoroacético) al 30% en diclorometano (25 ml) se tuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de 3 h. El disolvente fue evaporado en vacío, y se añadió al residuo oleoso K₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante fue sometida a extracción con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con K₂CO₃, filtrados y evaporados en vacío para así obtener el producto crudo. Mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et₃N, un 60% de EtOAc y un 30% de hexano se obtuvo 5 en forma de un sólido amarillo (1,82 g, rendimiento 66%).

60

MS (MS = espectrometría de masas): m/z 450.

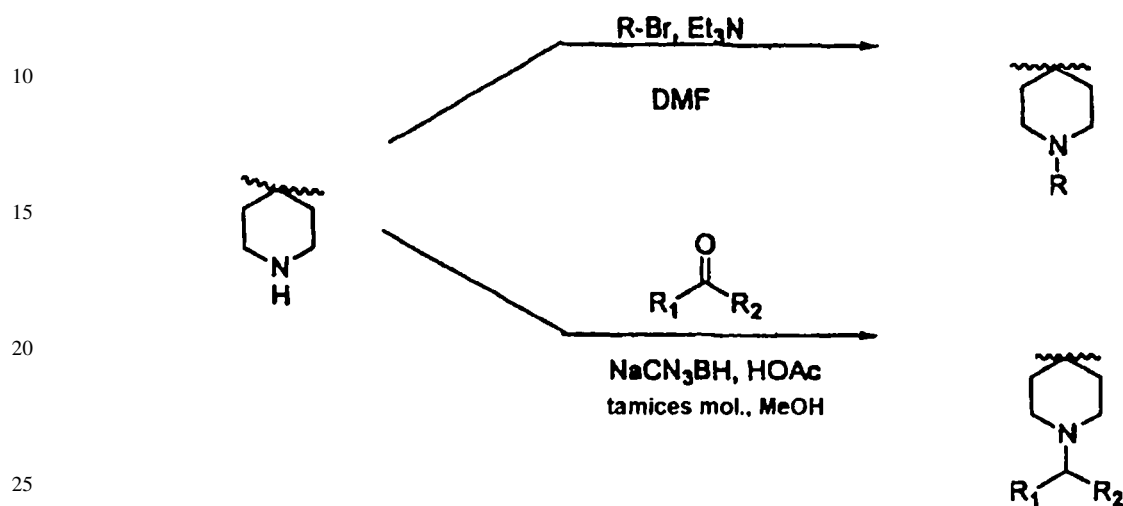
65

¹H NMR (CDCl₃): d 1,75-2,10 (m, 3H), 2,30 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 2

Unión de los grupos de cola

5 Los grupos de cola fueron unidos a los grupos de cabeza según los procedimientos siguientes:



Procedimiento general para la alquilación

30 A una solución de la amina (1 eq) y trietilamina (1 eq) en dimetilformamida le fue añadido 1 eq de bromuro o cloruro de alquilo en una porción. La mezcla se tuvo en agitación y calentamiento a 80°C durante la noche. La TLC (TLC = cromatografía en capa fina) indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, efectuándose a continuación cromatografía para obtener el producto puro.

35

Procedimiento general para la aminación reductiva

40 A una mezcla de cetona o aldehído (1 eq), amina (1 eq) y ácido acético (1 eq) en metanol le fue añadido cianoborohidruro sódico (1,4 eq) en una porción. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, a continuación de lo cual se efectuó cromatografía para obtener el producto puro.

45 Se prepararon los siguientes compuestos de referencia a base de unir los grupos de cola usando los procedimientos generales descritos:

3-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

50 3-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(*p*-fenilbencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

55 3-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(*p*-cianobencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 334,4 (M+1)

60 3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)butil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 463,6 (M+1)

65 3-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

3-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

ES 2 322 158 T3

LC (LC = cromatografía de líquidos): 100%

MS: m/z 343,6 (M+1)

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,25 (m, 2H), 1,40-1,7 (m, 17H), 2,10 (m, 4H), 3,10 (m, 2h), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,20 (4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($^{13}\text{C-NMR}$ = Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C), (CDCl_3): d 26,02, 26,87, 27,55, 29,27, 31,23, 35,31, 53,39, 53,70, 66,28, 110,45, 110,51, 122,45, 123,96, 130,45, 143,08, 154,51.

10 3-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: 349,6 (M+1)

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,70 (m, 1H), 2,00 (b, 2H), 2,10 (b, 1H); 2,40 (m, 4H), 2,90 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

3-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

20 LC: 100%

MS: 317,4 (M+1)

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 0,90 (d, 6H), 1,00 (d, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,20-2,60 (m, 5H), 2,90 (b, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3.[1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 96,4%

30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,80 (dd, 2H), 2,00 (dt, 2H), 2,30 (dq, 2H); 2,80-2,95 (m, 4H), 4,01 (s, 1H), 4,05-4,22 (m, 3H), 7,05-7,25 (m, 12H).

3-[1-(4-propil-ciclohexil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

35 MS: m/z 343,0

3-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 97%

40 MS: m/z 313,41 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,50 (m, 17H), 3,20 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

45 3-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 355,4

3-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undeca-9-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

50 MS: m/z 401,3

3-[1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

MS: m/z 343,0

55 3-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 335,4 (M+1)

60 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,90 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (m, 2H); 2,90 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 6H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

3-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona

65

LC: 100%

MS: m/z 329,2 (M+1)

ES 2 322 158 T3

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,40-2,00 (m, 16H), 2,40-2,65 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 3

La afinidad de nociceptina en el receptor ORL 1 para los compuestos preferidos fue obtenida usando el ensayo siguiente:

Fueron preparadas membranas de células HEK-293 recombinantes que expresaban el receptor tipo opioide (ORL-1) humano (Receptor-Biology) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) y efectuando a continuación homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Las membranas fueron recolectadas por centrifugación a 30.000 x g por espacio de 15 min. a 4°C, y los pellets fueron puestos de nuevo en suspensión en tampón hipotónico hasta una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína fueron determinadas usando el reactivo del ensayo de determinación de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Fueron almacenadas a -80°C partes alícuotas de las membranas con receptor ORL-1.

Fueron llevados a cabo ensayos de fijación de SGTPgS funcional como se indica a continuación. Se preparó solución de membrana con ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066 mg/ml de proteína de membrana de ORL-1, 10 mg/ml de saponina, GDP 3 mM y [³⁵S]GTPgS 0,20 nM a tampón de fijación (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La solución de membrana preparada (190 ml/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos de poca profundidad que contenían 10 ml de soluciones concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se tuvieron en incubación por espacio de 30 min. a temperatura ambiente con sacudimiento. Se puso fin a las reacciones mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel) y efectuando a continuación tres lavados de filtración con 200 ml de tampón de fijación helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración fueron posteriormente secadas a 50°C por espacio de 2-3 horas. Fueron añadidos cincuenta ml/pocillo de cóctel de escintilación (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un Packard Top-Count por espacio de 1 min./pocillo.

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISM[®], v. 3.0, y los resultados están indicados en la siguiente tabla 1:

TABLA 1	
Afinidad de Nociceptina	
Compuesto de REFERENCIA	K₁ (nM) calc
3-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	3030
3-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	370
3-[1-(<i>p</i> -fenilbencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10.000
3-[1-(<i>p</i> -benciloxibencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	2173
3-[1-(<i>p</i> -cianobencil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10.000
3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	726
3-[1-[4,4-bis-(4-fluorofenil)butil]-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	3070
3-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	7087
3-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	64
3-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	93
3-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	60
3-[1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10.000
3-[1-(3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.5]undeca-9-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	>10.000
3-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	512
3-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona	16

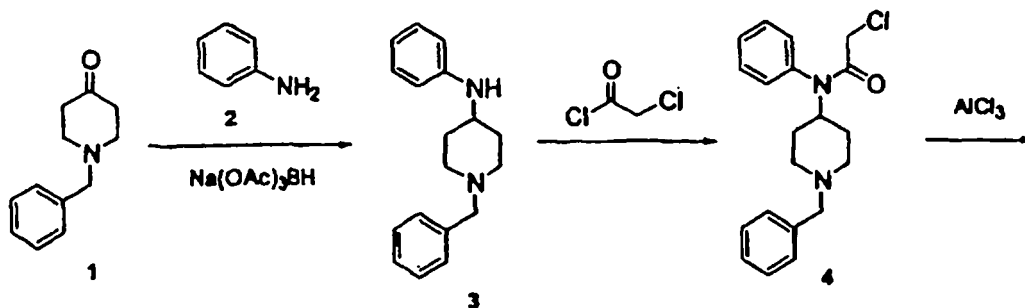
Ejemplo 4

Síntesis de los grupos indol de cabeza sustituidos

5

10

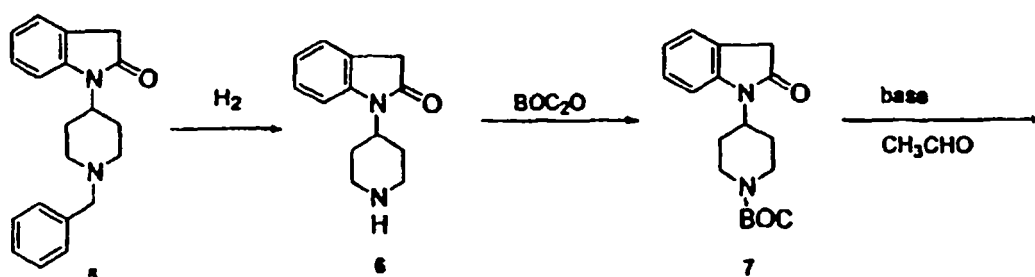
15



20

25

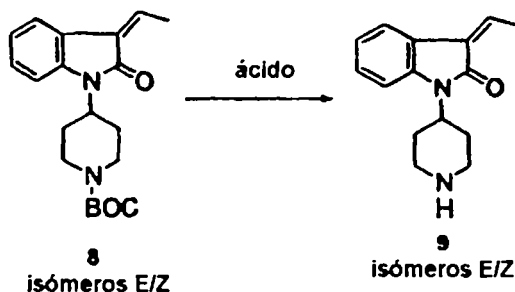
30



35

40

45



Procedimiento

50

55

A una mezcla de 2 (23,3 g, 0,25 moles), 1 (47,3 g, 0,25 moles), ácido acético (15 g, 0,25 moles) y tamices moleculares (15 g) en 500 ml de dicloroetano le fue añadido triacetoxiborohidruro sódico (74,2 g, 0,35 moles) en una porción, y la mezcla se tuvo en agitación durante la noche. Los tamices moleculares fueron separados por filtración y fue añadido NaOH 1N (500 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con K_2CO_3 y filtrados, y el disolvente fue evaporado bajo vacío para así obtener 3 crudo en forma de un sólido pardo que fue usado directamente en el paso siguiente.

Compuesto 3

60

1H NMR ($CDCl_3$): d 1,50 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (bt, 2H); 2,85 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,70 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H).

65

A una solución enfriada con hielo de 3 crudo (0,25 moles, supuesto un rendimiento del 100%) y DIEA (48,4 g, 0,38 moles) en 500 ml de diclorometano le fue añadido gota a gota cloruro de cloroacetilo (42,4 g, 0,375 moles). Tras haber sido consumada la adición, se retiró el baño de hielo y se tuvo la mezcla de reacción en agitación durante la noche. El disolvente fue retirado en vacío y el residuo fue disuelto en diclorometano. La fase orgánica fue lavada con K_2CO_3 acuoso saturado, secada con K_2CO_3 y filtrada, y el disolvente fue retirado en vacío para así obtener una goma parda que fue filtrada a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et_3N , un 40% de

ES 2 322 158 T3

EtOAc y un 50% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener un sólido pardo que fue adicionalmente cristalizado desde EtOAc para así obtener 42,2 g de 4 (49,2%, 2 pasos).

5 Compuesto 4

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): d 1,22 (m, 2H), 1,70 (b, 2H), 2,00 (t, 2H), 2,80 (b, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 7H), 7,45 (m, 3H).

10 Una mezcla de 4 (42,2 g, 0,12 moles) y AlCl_3 (49,2 g, 0,369 moles) fue mezclada en un matraz mediante agitación rápida. La mezcla fue luego calentada en un baño de aceite a 130°C. En unos pocos minutos los sólidos se fundieron y quedaron convertidos en un líquido oscuro con concomitante desprendimiento de gas. Tras haber estado efectuando calentamiento por espacio de 1 h, se procedió a enfriar algo la mezcla de reacción, y mientras ésta era aún móvil
15 y sometida a extracción con diclorometano. La capa orgánica fue secada con Na_2SO_4 y filtrada, y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener un aceite de color oscuro que fue filtrado a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et_3N , un 40% de EtOAc y un 50% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas, y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener 5 en forma de un aceite rojo que se solidificó quedando convertido en un sólido de color pálido (22,0 g, 58,5%).

20 Compuesto 5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,70 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,50 (m, 2H); 3,05 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H).

25 A una solución de 5 (16,0 g, 0,052 moles) en 35 ml de metanol le fue añadido $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (4,0 g). La suspensión resultante fue hidrogenada a 50 psi (psi = libras/pulgada²) por espacio de 12 h a temperatura ambiente. La solución fue filtrada a través de un taco de Celite y el taco fue lavado con metanol (2 x 20 ml). Mediante la evaporación del disolvente en vacío se obtuvo 6 en forma de un sólido de color pálido (11,2 g, 100%).

30 Compuesto 6

LC: 100%

35 MS: m/z 217 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,75 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 4H).

40 A una solución de 6 (8,0 g, 37,0 mmoles) en 50 ml de diclorometano le fueron añadidos Et_3N (4,07 g, 40,7 mmoles) y anhídrido de butoxicarbonilo (BOC) (8,87 g, 40,7 mmoles). Tras haber efectuado agitación por espacio de 3 h, fue añadido K_2CO_3 acuoso saturado y fueron separadas las capas. La fase acuosa fue sometida a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada fue secada con K_2CO_3 , filtrada y evaporada en vacío para así obtener un aceite pardo que fue filtrado a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10%
45 de Et_3N , un 40% de EtOAc y un 50% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener 7 en forma de un sólido blancuzco (8,50 g, 73%).

Compuesto 7

50 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,50 (m, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,20-4,50 (m, 3H), 6,90-7,60 (m, 5H).

55 A una mezcla de 7 (6,0 g, 19,0 mmoles) y acetato sódico (2,58 g, 19,0 mmoles) en 150 ml de metanol le fue añadido acetaldehído (1,67 g, 38,0 mmoles). La mezcla se tuvo en reflujo por espacio de 2 h. El disolvente fue evaporado en vacío para así obtener un aceite oscuro que fue filtrado a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et_3N , un 40% de EtOAc y un 50% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener 8 en forma de un aceite rojo (5,90 g, 91%).

Compuesto 8

60 LC: 2 isómeros en una proporción de 2:1.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): (mezcla de 2 isómeros) d 1,50 (m, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 6H), 2,60-3,00 (m, 2H), 4,20-4,50 (m, 3H), 6,90-7,60 (m, 5H).

65 A una solución de 8 (5,90 g, 17,2 mmoles) en TFA al 30% en diclorometano (100 ml) se la tuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de 3 h. El disolvente fue evaporado en vacío, y se añadió al residuo oleoso K_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante fue sometida a extracción con diclorometano (3 x 150 ml). Los extractos

ES 2 322 158 T3

orgánicos combinados fueron secados con K_2CO_3 , filtrados y evaporados en vacío para así obtener el producto crudo. Mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et_3N , un 50% de $EtOAc$ y un 40% de hexano se obtuvo 9 (isómeros de configuración E/Z) en forma de una espuma amarilla (3,60 g, 82%).

5

Compuesto 9

LC: 2 isómeros en una proporción de 2:1

10

MS: m/z 243,1 (M+1)

1H NMR ($CDCl_3$): (mezcla de 2 isómeros) d 0,85 (m, 1H), 1,50-2,00 (m, 4H), 2,20-2,50 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 3,10-3,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 5H).

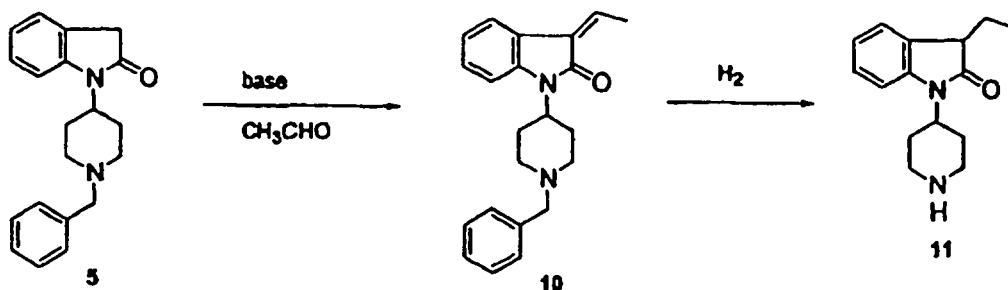
15

Ejemplo 5

20

25

30



35

A una mezcla de 5 (55,0 g, 18 mmoles) y acetato sódico (2,45 g, 18 mmoles) en 150 ml de metanol le fue añadido acetaldehído (1,58 g, 36 mmoles). La mezcla se tuvo en reflujo por espacio de 2 h. El disolvente fue evaporado en vacío para así obtener un aceite oscuro que fue filtrado a través de una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de Et_3N , un 40% de $EtOAc$ y un 50% de hexano. Las fracciones seleccionadas fueron combinadas y el disolvente fue evaporado en vacío para así obtener 10 en forma de un aceite rojo (5,90 g, 98%).

40

Compuesto 10

45

LC: 2 isómeros en una proporción de 2:1.

MS: m/z 333,2 (M+1)

50

1H NMR ($CDCl_3$): d 1,70 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,30 (d, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H), 7,6 (d, 1H).

55

A una solución de 10 (5,90 g, 17,7 mmoles) en 30 ml de metanol le fue añadido $Pd(OH)_2$ (3,0 g). La suspensión resultante fue hidrogenada a 50 psi por espacio de 12 h a temperatura ambiente. La solución fue filtrada a través de un taco de Celite y el taco fue lavado con metanol (2 x 20 ml). Mediante la evaporación del disolvente en vacío se obtuvo un sólido de color pálido que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de un 10% de metanol y un 90% de $EtOAc$ para así obtener 11 en forma de un sólido blancuzco (2,02 g, 50%).

60

Compuesto 11

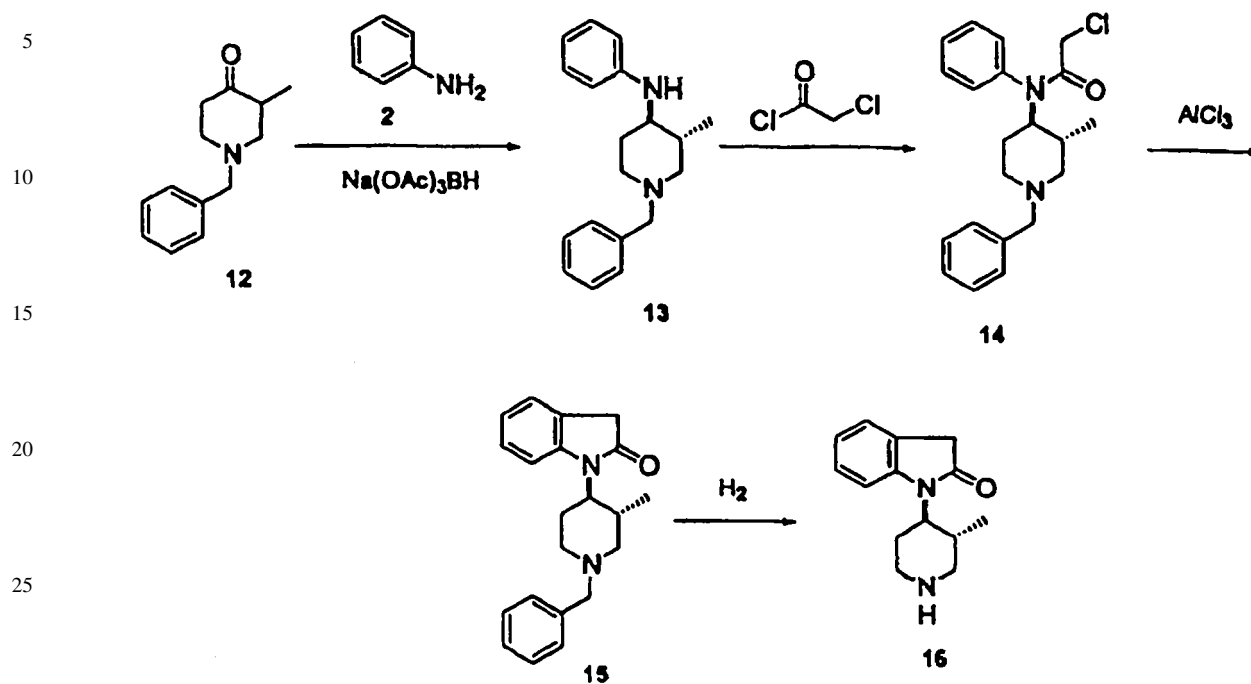
LC: 97%

MS: m/z 245,2 (M+1)

65

1H NMR ($CDCl_3$): d 0,85 (t, 3H), 1,26 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 6

*Procedimiento*

Se preparó el compuesto 16 de manera similar a la preparación de 6.

Compuesto 13

LC: 89,4%

MS: m/z 281,2 (M+1)

¹H NMR (mezcla de trans y cis) (CDCl₃): d 0,95 (m, 3H), 1,50-2,75 (m, 5H), 2,80-3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (menor)+3,70 (mayor) (dos s, 2H), 6,55-6,80 (m, 2H), 7,05-7,45 (m, 8H).

Compuesto 14

MS m/z 357,2 (M+1)

¹H NMR (mezcla de trans y cis) (CDCl₃): d 1,10 (m, 3H), 1,40-4,20 (m, 11H), 4,40 (m, 1H), 7,05-7,50 (m, 10H).

Compuesto 15

LC: 90,0%

MS m/z 321,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,20 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,10 (dt, 1H), 2,25 (b, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 4H).

Compuesto 16

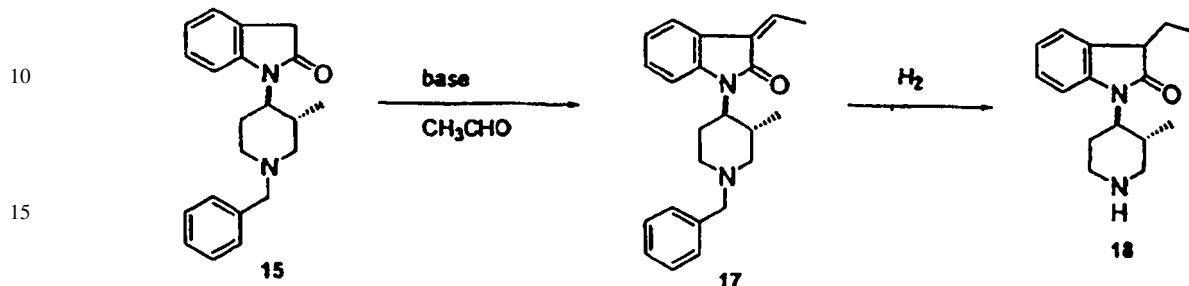
LC: 92,5%

MS m/z 231,2 (M+1)

ES 2 322 158 T3

¹H NMR (CDCl₃): d d 1,20 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,10 (dt, 1H), 2,25 (b, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,37 (m, 4H).

5 Ejemplo 7



20 Procedimiento

Se preparó el compuesto 18 de manera similar a la preparación de 11.

25 Compuesto 17

MS: M/Z 347,3 (m+1)

30 Compuesto 18

LC: 82,6%

35 MS m/z 259,3 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,80 (t, 3H), 1,20 (d, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,25 (m, 2H).

40

Ejemplo 8

Unión de los grupos de cola

45

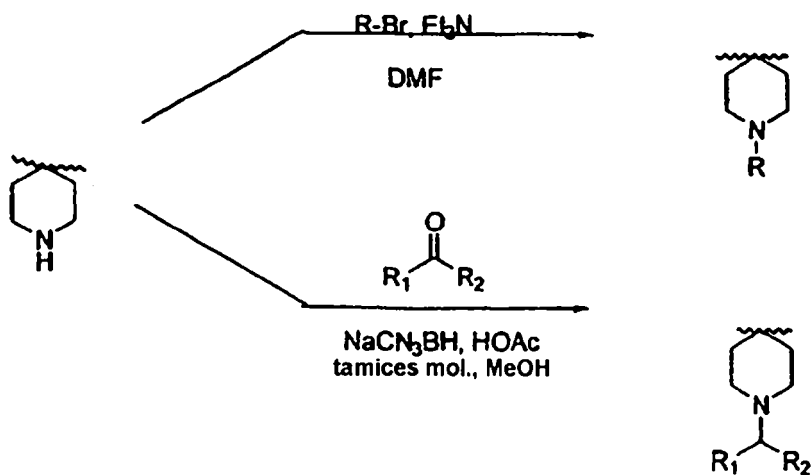
Los grupos de cola fueron unidos a los grupos de cabeza según los procedimientos siguientes:

50

55

60

65



ES 2 322 158 T3

Procedimiento general para la alquilación

A una solución de la amina (1 eq) y trietilamina (1 eq) en dimetilformamida le fue añadido 1 eq de bromuro o cloruro de alquilo en una porción. La mezcla se tuvo en agitación y calentamiento a 80°C durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, a continuación de lo cual se efectuó cromatografía para obtener el producto puro.

Procedimiento general para la aminación reductiva

A una mezcla de cetona o aldehído (1 eq), amina (1 eq) y ácido acético (1 eq) en metanol le fue añadido cianoborohidruro sódico (1,4 eq) en una porción. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, siendo a continuación efectuada cromatografía para obtener el producto puro.

Se prepararon los compuestos siguientes uniendo los grupos de cola usando los procedimientos generales descritos:

1-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

MS: m/z 357,2 (M+1).

1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

MS: m/z 357,3 (M+1).

1-[1-(*p*-fenilbencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

MS: m/z 383,2 (M+1).

1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

LC: 98,7%

MS: m/z 411,2 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): d 1,65 (bd, 2H), 2,05 (bt, 2H), 2,30 (m, 4H); 2,45 (m, 2H), 3,02 (bd, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,01 (1, 1H), 4,30 (m; 1H), 7,00 (t, 1H), 7,15-7,35 (m, 13H).

1-[1-(*p*-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

MS: m/z 332,2 (M+1).

3-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro -2H-indol-2-ona *

MS: m/z 413,3 (M+1).

1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro -2H-indol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 347,5 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,70 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 8H).

1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro -2H-indol-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 315,4 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90 (m, 6H), 1,00 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

LC: 97%

ES 2 322 158 T3

MS: m/z 311,41 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,00 (m, 7H), 2,10-2,30 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

LC: 100%

MS: m/z 332,4 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (m, 2H); 2,90 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 5H), 3,60 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H).

1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

LC: 97%

MS: m/z 341,50 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 14H), 2,10 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,10-7,20 (4H).

¹³C-NMR (CDCl₃): d 23,07, 26,04, 26,89, 27,56, 28,63, 31,27, 32,00, 35,30, 36,33, 46,63, 50,65, 54,06, 66,47, 110,90, 122,17, 124,90, 125,26, 127,94, 144,25, 175,31.

3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 375,3 (M+1)

3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 369,2 (M+1)

3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 342,4 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,80 (t, 3H), 0,90 (d, 6H), 1,00 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 339,41 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): d 0,80 (m, 3H), 0,90 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 5H), 1,50-2,05 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 4H).

3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 381,3 (M+1)

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 369,3 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,88 (t, 3H), 0,92 (d, 6H), 1,17 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,32-2,55 (m, 3H), 3,15 (b, 2H), 3,43 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 361,2 (M+1)

3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

ES 2 322 158 T3

LC: 97%

MS: m/z 369,50 (M+1)

5 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,80 (t, 3H), 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 14H), 2,10 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H).

3-etilideno-1-[1-(bencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 MS: m/z 333,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,70 (m, 2H), 2,1 (dt, 2H), 2,28 (d, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,05 (b, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,08-7,40 (d, 1H).

15 3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 405,2

3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

20

LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 437,5 (M+1)

25 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,70-1,80 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 15H).

3-etilideno-1-[1-(*p*-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

30 LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 358,5 (M+1)

35 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,80 (m, 4H), 2,10-2,60 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 8H).

3-etilideno-1-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

MS: m/z 405,2.

40 3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 373,5 (M+1)

45

¹H NMR (CDCl₃): d 1,70 - 3,10 (m, 18H), 4,3 (m, 1H), 7,00-7,30 (m, 9H).

3-etilideno-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

50 LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 367,5 (M+1)

55 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,00 (m, 7H), 2,10-2,30 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 5H).

3-etilideno-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: >97% (2 isómeros combinados)

60

MS: m/z 341,4 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90-2,6 (m, 24H), 2,90 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 3H).

65 3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: >97% (2 isómeros combinados)

ES 2 322 158 T3

MS: m/z 337,41 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90 (m, 1H), 1,30-2,50 (m, 17H), 3,10 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,30 (m, 5H).

5 3-etilideno-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 359,4 (M+1)

10

¹H NMR (CDCl₃): d 1,80 - 3,10 (m, 17H), 4,20 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 9H).

3-etilideno-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

15

LC: >97% (2 isómeros combinados)

MS: m/z 367,50 (M+1)

20

¹H NMR (CDCl₃): d 1,25 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 21H), 2,10-2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 5H).

1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

25

LC: 100%

MS: m/z 425,3 (M+1).

30

¹H NMR (CDCl₃): d 1,20 (d, 3H), 1,69 (bd, 1H), 1,95 (dt, 1H), 2,13-2,30 (m, 5H), 2,72 (bd, 1H); 2,98 (bd, 1H), 3,15 5 (dq, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,03 (dt, 1H), 4,12 (t, 11-1), 6,94 (d, 1 1H), 7,00 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 12H).

1-[1-(bencil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro -2H-indol-2-ona *

35

LC: 100%

MS: m/z 321,2 (M+1).

40

¹H NMR (CDCl₃): d 1,20 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 2,10 (dt, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,78 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (dq, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,10 (dt, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,38 (m, 4H).

1-[1-(4-propilciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

45

LC: 96,2%

MS: m/z 355,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,85 (m, 3H), 1,15 (m, 3H), 1,22-1,85 (m, 13H), 2,05-2,90 (m, 6H), 2,95-3,20 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,22 (m, 2H).

1-[1-(5-metilhex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro -2H-indol-2-ona *

50

LC: 100%

MS: m/z 329,2 (M+1)

55

¹H NMR (CDCl₃): d 0,85 (m, 9H), 1,1 (m, 3H), 1,20-1,75 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,45-2,75 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

1-[1-(decahidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

60

LC: 95,3%

MS: m/z 367,2 (M+1)

65

¹H NMR (CDCl₃): d 1,11 (d, 3H), 1,16-1,85 (m, 16H), 2,20 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,20 ((m, 2H).

1-[1-(4-(1-metiletil)ciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

ES 2 322 158 T3

LC: 96,1%

MS: m/z 355,2 (M+1)

5 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,80 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 1,22-1,48 (m, 3H), 1,50-1,90 (m, 6H), 2,15-2,90 (m, 4H), 2,95-3,25 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,22 (m, 2H).

1-[1-(ciclooctilmetil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona *

10 LC: 100%

MS: m/z 355,2 (M+1)

15 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,12 (d, 3H), 1,15-1,75 (m, 16H), 1,92-2,10 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,12 (dq, 1H), 3,50 (s, 2H), 4,05 (dt, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 96,3%

20

MS: m/z 453,3 (M+1).

25 ¹H NMR (CDCl₃): d (dos t, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,70 (m, 1H); 1,90-2,05 (m, 3H), 2,12-2,30 (m, 5H), 7,73 (m, 1H), 2,97 (bd, 1H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,38 (t, 1H), 3,90-4,05 (m, 1H), 4,12 (q, 1H), 6,90-7,00 (dos d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,12-7,32 (m, 12H).

3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 93,2%

30

MS: m/z 383,3 (M+1).

35 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,75-0,95 (m, 6H), 1,05-1,20 (m, 5H), 1,20-1,35 (m, 4H), 1,35-1,75 (m, 6H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,15-2,45 (m, 3H), 2,55 (d, 0,5H), 2,75 (d, 0,5H), 2,95-3,15 (m, 2H), 3,38 (t, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 6,90-7,05 (2H), 7,20-7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

LC: 92,3%

40

MS: m/z 357,4 (M+1).

45 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,75-0,95 (m, 10H), 1,10 (d, 3H), 1,15-1,40 (m, 3H), 1,40-1,75 (m, 4H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,43-2,75 (m, 4H); 2,80-2,95 (m, 1H), 3,00-3,25 (m, 1H), 3,40 (t, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclohexil]-3-metil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 94,7%

50

MS: m/z 383,4 (M+1).

55 ¹H NMR (CDCl₃): d 0,75-1,05 (m, 8H), 1,10-1,50 (m, 7H), 1,50-1,90 (m, 7H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,15-2,43 (m, 3H), 2,55 (d, 0,5H); 2,75 (d, 0,5H), 2,90-3,25 (m, 3H), 3,40 (t, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

LC: 94,3%

60

MS: m/z 395,3 (M+1).

65 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,75-1,90 (dos t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,15-1,90 (m, 15H), 2,00 (m, 2H), 2,20 (bs, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,45-1,60 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 2H), 3,40 (bs, 1H), 3,90-4,15 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

* Compuestos de referencia

ES 2 322 158 T3

Pueden sintetizarse mediante técnicas análogas otros compuestos que quedan dentro del alcance de la fórmula (II) o (IIA) de la presente invención.

5 Ejemplo 9

La afinidad de nociceptina en el receptor ORL-1 para los compuestos preferidos fue obtenida usando el ensayo siguiente:

10 Fueron preparadas membranas de células HEK-293 recombinantes que expresaban el receptor tipo opioide (ORL-1) humano (Receptor-Biology) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) y efectuando a continuación homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Las membranas fueron recolectadas por centrifugación a 30.000 x g por espacio de 15 min. a 4°C, y los pellets fueron puestos de nuevo en suspensión en tampón hipotónico hasta una concentración final de 1-3 mg/ml.
15 Las concentraciones de proteína fueron determinadas usando el reactivo del ensayo de determinación de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Fueron almacenadas a -80°C partes alícuotas de las membranas con receptor ORL-1.

Fueron llevados a cabo ensayos de fijación de SGTpG funcional como se indica a continuación. Se preparó solución de membrana con ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066 mg/ml de proteína de membrana de ORL-1, 10 mg/ml de saponina, GDP 3 mM y [^{35}S]GTPgS 0,20 nM a tampón de fijación (NaCl 100 mM, MgCl_2 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La solución de membrana preparada (190 ml/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos de poca profundidad que contenían 10 ml de soluciones concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se tuvieron en incubación por espacio de 30 min.
25 a temperatura ambiente con sacudimiento. Se puso fin a las reacciones mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel) y efectuando a continuación tres lavados de filtración con 200 ml de tampón de fijación helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración fueron posteriormente secadas a 50°C por espacio de 2-3 horas. Fueron añadidos cincuenta ml/pocillo de cóctel de escintilación (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un Packard Top-Count por espacio de 1 min./pocillo.
30

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISMÔ, v. 3.0, y los resultados están indicados en la siguiente tabla 2:

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

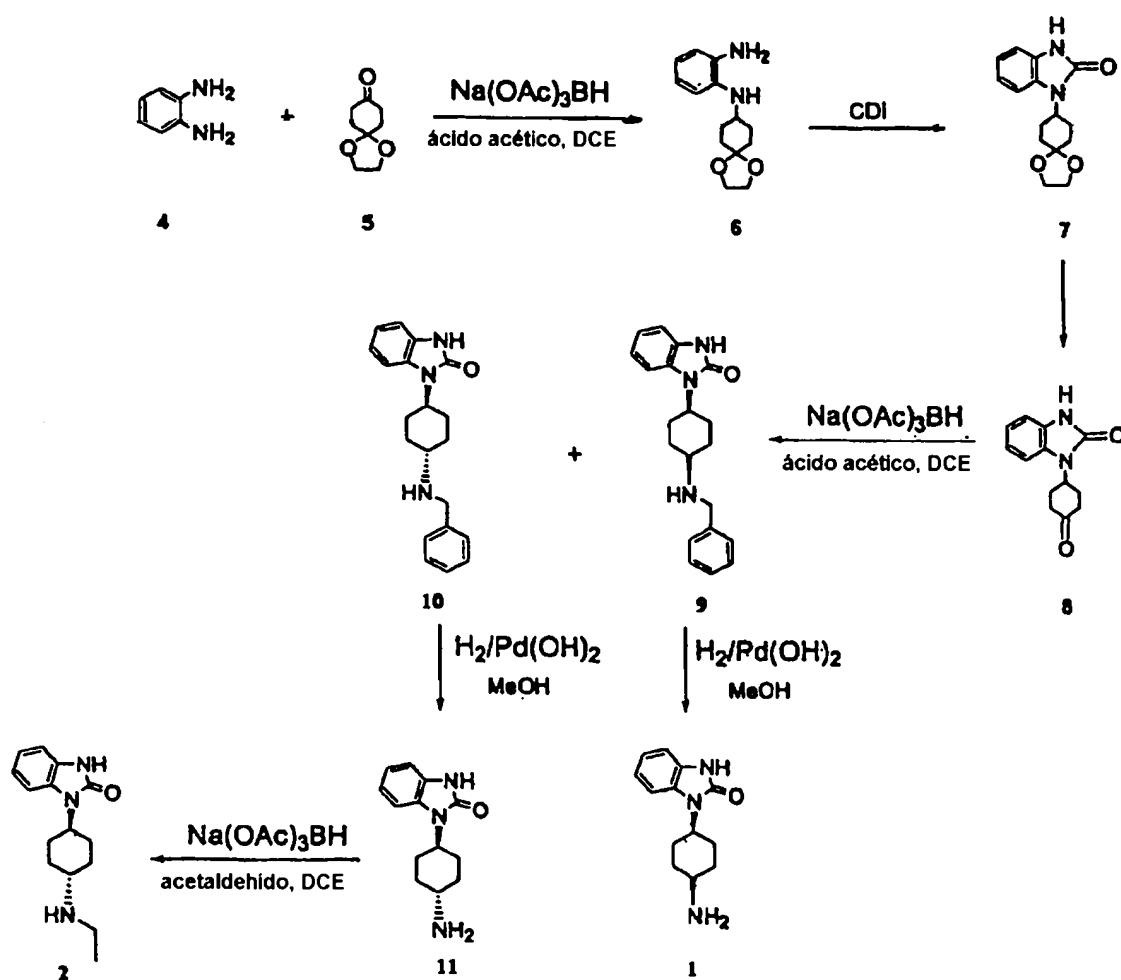
TABLA 2	
Afinidad de Nociceptina	
Compuesto	K₁(nM) calc
3-etilideno-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	11,1
3-etilideno-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	19
3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	16,7
3-etilideno-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	20,7
3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	630
3-etilideno-1-[1-(p-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	516
3-etilideno-1-[1-(bencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	1854
3-etilideno-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	22,3
3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	100,7
3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	922
3-etilideno-1-[1-(p-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	7652
3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	4
3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	0,86
3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	40
3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	124
3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	3,6
3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	43
3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	9
3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	82,7
1-[1-(naft-1-ilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	92
1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	107
1-[1-(p-fenilbencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	1362
1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	12,5
1-[1-(p-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	1267
1-[1-(p-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	32
1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	28,7
1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	7,4
1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	215
1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	18,7
1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	54,3
1-[1-(bencil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	> 10.000
1-[1-(4-propilciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	2435
1-[1-(5-metilhex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	4335
1-[1-(decahidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	366

1-[1-(4-(1-metiletil)-ciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	167
1-[1-(ciclooctilmetil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona*	189
*COMPUESTOS REFERENCIA	

Ejemplo de referencia 10

Síntesis de ciertos grupos de cabeza

Esquema 1



Procedimiento

A una mezcla de 4 (21,6 g, 0,2 moles), 5 (15,6 g, 0,1 moles) y ácido acético (6 g, 0,1 moles) en 500 ml de dicloroetano (DCE) le fueron añadidos en una porción 29,7 g de triacetoxiborohidruro sódico (0,14 moles, 1,4 eq). Se desprende gas por espacio de un periodo de tiempo de entre 30 min. y 1 h. Se tuvo la mezcla en agitación durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. Fue añadido NaOH 1N (500 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción mediante EtOAc (300 ml x 2). Las sustancias orgánicas combinadas fueron secadas con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado para así obtener un aceite rojo que fue filtrado en columna (5% de Et₃N, 25% de EtOAc y 70% de hexano) para así obtener 14 g de producto 6 en forma de un sólido blanco (54%).

ES 2 322 158 T3

Compuesto 6

MS: m/z 249,3 (M+1).

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50 - 1,90 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,95 (s, 4H), 6,60 - 6,80 (m, 4H).

A una solución de 13,5 g de 6 (54,5 mmoles) en 50 ml de acetonitrilo le fueron añadidos en una porción 11,02 g de carbonildiimidazol. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche. Precipitó separándose de la solución un sólido que fue filtrado y lavado mediante H_2O y TBUG (TBUG = terbutilglicina) para así obtener 7,5 g de producto. El filtrado fue evaporado y el material crudo fue disuelto en EtOAc y lavado con agua y solución saturada de carbonato potásico. Las sustancias orgánicas fueron secadas con carbonato potásico. El disolvente fue evaporado para así obtener una segunda partida de sólido de color rosa que fue filtrado en columna (10% de Et_3N , 40% de EtOAc y 50% de hexano) para así obtener otros 4,5 g de producto 7 (81%, combinado).

15

Compuesto 7

MS: m/z 274,7 (M+1).

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50-1,90 (m, 7H), 2,50 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Se tuvo en agitación y reflujo durante la noche una mezcla de 7 (7,5 g, 27,4 mmoles) y 8,26 g de PPTS (PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio) en 50 ml de acetona y H_2O (10:1). La mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente, y se evaporó la acetona. Mediante la adición de agua a la mezcla se inició la cristalización para así obtener 3 g de producto 8 (47,4%).

25

Compuesto 8

30 MS: m/z 231 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 9,5 (br, 1H).

A una mezcla de 8 (7,75 g, 33,65 mmoles), bencilamina (3,61 g, 33,65 mmoles) y ácido acético (2,0 g, 33,65 mmoles) en 150 ml de dicloroetano le fueron añadidos en una porción 10,3 g de triacetoxiborohidruro sódico (47,1 mmoles, 1,4 eq). Se desprende gas por espacio de un periodo de tiempo de entre 30 min. y 1 h. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche. La TLC indicó que se había consumado la reacción. Fue añadido NaOH 1N (500 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (300 ml x 2). Las sustancias orgánicas combinadas fueron secadas con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado para así obtener un sólido pardo que fue filtrado en columna (de 5% de Et_3N , 25% de EtOAc y 70% de hexano a 10% de Et_3N , 40% de EtOAc y 50% de hexano) para así obtener 4,7 g de producto 10 en forma de un sólido blanco (53,4%) y 3,01 g de producto 9 en forma de un sólido blanco (34,2%).

45

Compuesto 9

MS: m/z 322 (M+1).

50 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,40 (m, 2H), 1,80-2,35 (m, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 9,6 (br, 1H).

Compuesto 10

55 MS: m/z 322 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,60 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 9H), 9,6 (br, 1H).

60

2 g de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ fueron añadidos a una solución de 30 ml de metanol que contenía 4,7 g de compuesto 10. La suspensión resultante fue hidrogenada a 50 psi por espacio de 12 h a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado durante la noche. La solución fue filtrada a través de un taco de celite para retirar el catalizador. El celite fue lavado con metanol dos veces (20 ml). Las sustancias orgánicas fueron combinadas y el disolvente fue retirado para así obtener un sólido de color pálido que fue purificado mediante cromatografía (10% de MeOH, 90% de EtOAc) para así obtener un producto 11 blancuzco (1,79 g, 50,7%).

65

ES 2 322 158 T3

Compuesto 11

MS: m/z 232 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,50-1,85 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

A una mezcla de 11 (1,7 g, 7,4 mmoles) y acetaldehído (0,33 g, 7,4 mmoles) en 50 ml de dicloroetano le fueron añadidos en una porción 2,2 g de triacetoxiborohidruro sódico (10,36 mmoles, 1,4 eq). Se desprende gas por espacio de un periodo de tiempo de entre 30 min. y 1 h. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. Fue añadido NaOH 1N (500 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (300 ml x 2). Las sustancias orgánicas combinadas fueron secadas con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado para así obtener un aceite pardo que fue cromatografiado (10% de Et₃N, 40% de EtOAc y 50% de hexano) para así obtener 1,5 g de producto 2 en forma de un aceite pegajoso que fue recristalizado desde TBME (TBME = terbutilmetiléter) para así obtener un sólido blanco (78%).

Compuesto 2

MS: m/z 259,7 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,15 (t, 3H), 1,50-1,95 (m, 6H), 2,40-2,75 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,35 (m, 1H).

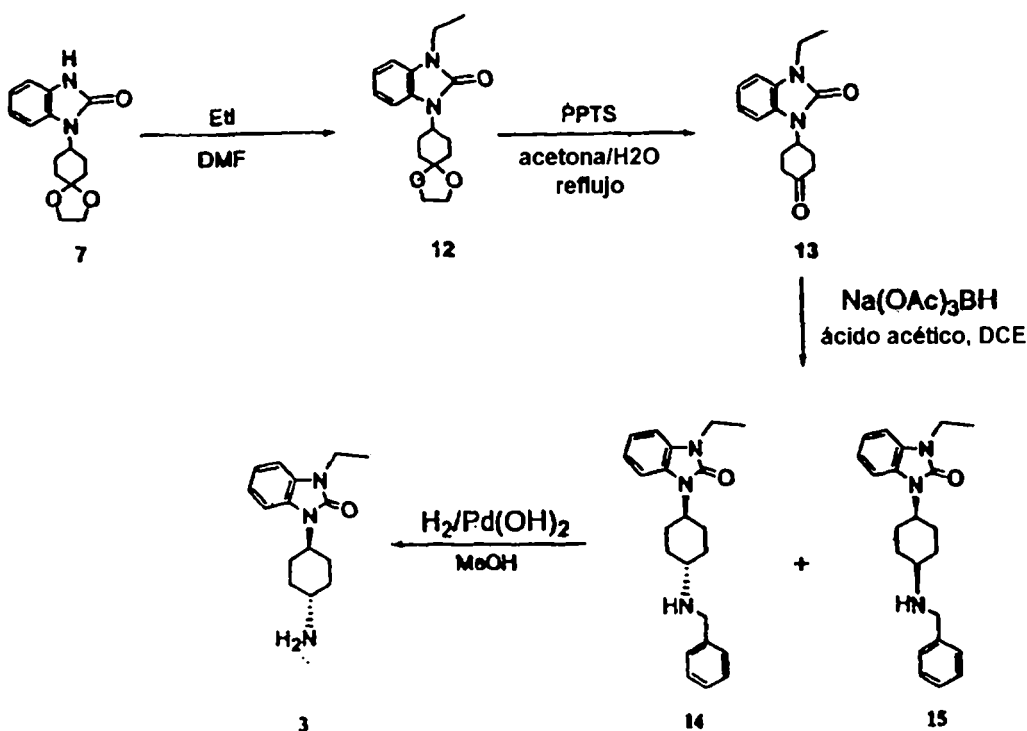
1,5 g de Pd(OH)₂ fueron añadidos a una solución de 30 ml de metanol que contenía 3,01 g de compuesto 9. La suspensión resultante fue hidrogenada a 50 psi por espacio de 12 h a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado durante la noche. La solución fue filtrada a través de un taco de celite para retirar el catalizador. El celite fue lavado con metanol dos veces (20 ml). Las sustancias orgánicas fueron combinadas y el disolvente fue retirado para así obtener un sólido de color pálido que fue purificado mediante cromatografía (10% de MeOH, 90% de EtOAc) para así obtener un producto 1 blancuzco (1,68 g, 77,4%).

Compuesto 1

MS: m/z 232 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,50 (m, 2H), 1,90-2,35 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).

Esquema 2



ES 2 322 158 T3

Procedimiento

Aproximadamente 2,5 g de NaH fueron lavados mediante THF dos veces y fueron puestos suspensión en 100 ml de DMF (DMF = dimetilformamida), y luego fueron añadidos a la mezcla 8,15 g de **7** (38 mmoles). Se desprende gas, y tras haber transcurrido 5 minutos fueron añadidos 7,13 g de yoduro de etilo (45,7 mmoles). La mezcla se tuvo en agitación durante la noche. La LC/MS (LC/MS = cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas) indicó que el material de partida había sido completamente consumido. La mezcla de reacción fue enfriada y se añadió H₂O a la mezcla. El producto empezó a precipitar separándose de la solución. Los cristales fueron recogidos mediante filtración para así obtener 9,7 g de **12** (84,7%).

Compuesto 12

MS: m/z 303,3 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30 (t, 3H), 1,70-1,90 (m, 6H), 2,50 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 6H), 4,50 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Se tuvo en reflujo durante la noche una mezcla de **12** (9,7 g, 32,2 mmoles) y 9,72 g de EPPTS en 50 ml de acetona y H₂O (10:1). La mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente y se evaporó la acetona. Mediante adición de agua a la mezcla se inició la cristalización para así obtener 6,85 g de producto **13** (82,3%).

Compuesto 13

MS: m/z 259 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (t, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 3,95 (q, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).

A una mezcla de **13** (6,85 g, 26,5 mmoles), bencilamina (2,84 g, 26,5 mmoles) y ácido acético (1,59 g, 26,5 mmoles) en 150 ml de dicloroetano le fueron añadidos en una porción 7,86 g de triacetoxiborohidruro sódico (37,1 mmoles, 1,4 eq). Se desprende gas por espacio de un periodo de tiempo de entre 30 min. y 1 h. La mezcla se tuvo en agitación durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. Fue añadido NaOH 1N (500 ml) para extinguir la reacción. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue sometida a extracción con EtOAc (300 ml x 2). Las sustancias orgánicas combinadas fueron secadas con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado para así obtener un sólido pardo que fue filtrado en columna (de 5% de Et₃N, 25% de EtOAc y 70% de hexano a 10% de Et₃N, 40% de EtOAc y 50% de hexano) para así obtener 1,52 g de producto **14** en forma de un sólido blanco y 1,08 g de producto **15** en forma de un sólido blanco.

Compuesto 14

MS: m/z 350 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,95 (ddd, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 9H).

Compuesto 15

MS: m/z 350 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,95 (ddd, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 9H).

0,3 g de Pd(OH)₂ fueron añadidos a una solución de 20 ml de metanol que contenía 0,5 g de compuesto **14**. La suspensión resultante fue hidrogenada a 50 psi por espacio de 12 h a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado durante la noche. La solución fue filtrada a través de un taco de celite para retirar el catalizador. El celite fue lavado con metanol dos veces (20 ml). Las sustancias orgánicas fueron combinadas y el disolvente fue retirado para así obtener un sólido de color pálido que fue purificado mediante cromatografía (10% de MeOH, 90% de EtOAc) para así obtener un producto **3** blancuzco (300 mg, 50%).

Compuesto 3

MS: m/z 232 (M+1).

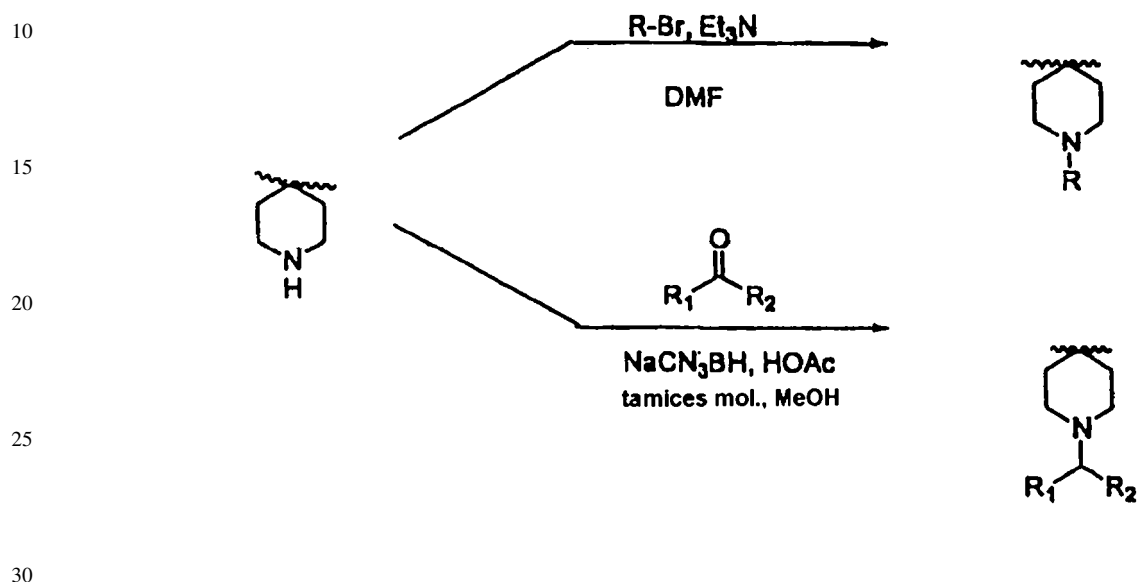
¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (t, 3H), 1,50-1,85 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,95 (ddd 2H), 4,30 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

ES 2 322 158 T3

Ejemplo de referencia 11

Unión de los grupos de cola

5 Los grupos de cola fueron unidos a los grupos de cabeza según los procedimientos siguientes:



Procedimiento general para la alquilación

35 A una solución de la amina (1 eq) y trietilamina (1 eq) en dimetilformamida le fue añadido en una porción 1 eq de bromuro o cloruro de alquilo. La mezcla se tuvo en agitación con calentamiento a 80°C durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, siendo a continuación efectuada cromatografía para así obtener el producto puro.

Procedimiento general para la aminación reductiva

45 A una mezcla de cetona o aldehído (1 eq), amina (1 eq) y ácido acético (1 eq) en metanol le fue añadido en una porción cianoborohidruro sódico (1,4 eq). La mezcla se tuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, a continuación de lo cual se efectuó cromatografía para así obtener el producto puro.

50 Se prepararon los siguientes compuestos de referencia uniendo los grupos de cola usando los procedimientos generales descritos:

55 1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1-[4-[(naft-2-il-metil)etilamino]-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

60 MS: m/z 400,2 (M+1)

1-[4-(norbornan-2-ilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

65 MS: m/z 326,3 (M+1)

1-[4-[[4-(1-metiletil)-ciclohexil]amino]-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

ES 2 322 158 T3

MS: m/z 356,4 (M+1)

1-[4-[(decahidro-2-naftil)amino]-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 MS: m/z 368,2 (M+1)

1-[4-(etilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

10

1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1-[4-[(indan-2-il)bencilamino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

15 MS: m/z 466,3 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,30 (t, 3H), 1,50-1,75 (m, 2H), 1,90 (b, 2H), 2,02 (b, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,90 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,95-7,45 (m, 13H).

20 1-[4-[(ciclooctilmetil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 99%

MS: m/z 384, 5

25

¹H NMR (CDCl₃): d 1,40-1,90 (m, 24H), 2,30 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,90 (ddd, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

30

LC: 97%

MS: m/z 399:

35 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,50 (t, 3H), 1,80 (m, 5H), 2,0 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (m, 4H).

1-[4-[(p-bencilolxibencil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

40

LC: 97%

MS: m/z 455

45 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 2,60 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,10 (m, 6H), 7,50 (m, 6H), 7,90 (m, 1H).

1-[4-[(cicloocilmetil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

50

TLC: 99%

MS: m/z 369

55 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,90 (m, 12H), 2,10 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,50 (d, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,30 (m, 3H).

1-[4-[(decahidro-2-naftil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 99%

60 MS: m/z 395

¹H NMR (CDCl₃): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,90 (m, 12H), 2,20 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 2,50 (q, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,30 (m, 3H).

65 1-[4-[(p-fenilbencil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

ES 2 322 158 T3

MS: m/z 440,8 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,75 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 3,35-3,52 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,60-7,72 (m, 6H), 7,78 (d, 2H).

1-[4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 93,9%

MS: m/z 405,7 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,39 (b, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,00 (b, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,72 (b, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,15 (b, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(4-propil-ciclohexil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

TLC: 100%

MS: m/z 399,6 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 0,95 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,20-1,60 (m, 6H), 1,70 (b, 5H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,30 (b, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

1-[4-[(5-metilhex-2-il)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 373,5 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 0,95 (d, 6H), 1,25-1,40 (m, 5H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,95 (b, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-[(decahidro-2-naftil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 411,7 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 0,90-2,10 (m, 18H), 2,10-2,50 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-(ciclooctilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;

LC: 95,4%

MS: m/z 385, 7 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,50-2,10 (m, 13H), 2,30 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (d, 1H).

1-[4-[(indan-2-il)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 391,6 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 4,30-4,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (d, 1H).

1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 399,5 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,40-1,85 (m, 15H), 2,00 (m, 4H), 2,25-2,50 (m, 4H), 2,93 (d, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

ES 2 322 158 T3

1-[4-[(4-fenil-ciclohexil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

5 MS: m/z 433,7 (M+1)

¹H NMR (MeOH-d₄): d 1,65 (m, 2H), 1,85-2,20 (m, 8H), 2,25-2,50 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

10 1-[4-(dibencilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 100%

MS: m/z 455,6 (M+1)

15 ¹H NMR (MeOH-d₄): d 2,00-2,25 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 4,25-4,65 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 10H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H).

20 1-[4-[(5-metilhex-2-il)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

LC: 99,1%

MS: m/z 373,3 (M+1)

25 ¹H NMR (MeOH-d₄): d 0,95 (d, 6H), 1,30 (d, 3H), 1,45-1,68 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 12

30 La afinidad de nociceptina en el receptor ORL-1 para los compuestos preferidos fue obtenida usando el ensayo siguiente:

35 Fueron preparadas membranas de células HEK-293 recombinantes que expresaban el receptor tipo opioide (ORL-1) humano (Receptor-Biology) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl₂ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) y efectuando a continuación homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Las membranas fueron recolectadas por centrifugación a 30.000 x g por espacio de 15 min. a 4°C, y los pellets fueron puestos de nuevo en suspensión en tampón hipotónico hasta una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína fueron determinadas usando el reactivo del ensayo de determinación de proteínas

40 BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Fueron almacenadas a -80°C partes alícuotas de las membranas con receptor ORL-1.

Fueron llevados a cabo ensayos de fijación de SGTPgS funcional como se indica a continuación. Se preparó solución de membrana con ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066 mg/ml de proteína

45 de membrana de ORL-1, 10 mg/ml de saponina, GDP 3 mM y [³⁵S]GTPgS 0,20 nM a tampón de fijación (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La solución de membrana preparada (190 ml/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos de poca profundidad que contenían 10 ml de soluciones concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se tuvieron en incubación por espacio de 30 min. a temperatura ambiente con sacudimiento. Se puso fin a las reacciones mediante filtración rápida sobre placas de

50 filtración Unifilter GFB de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel) y efectuando a continuación tres lavados de filtración con 200 ml de tampón de fijación helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración fueron posteriormente secadas a 50°C por espacio de 2-3 horas. Fueron añadidos cincuenta ml/pocillo de cóctel de escintilación (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un Packard Top-Count por espacio de 1 min./pocillo.

55 Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISMÔ, v. 3.0, y los resultados están indicados en la siguiente tabla 3:

60

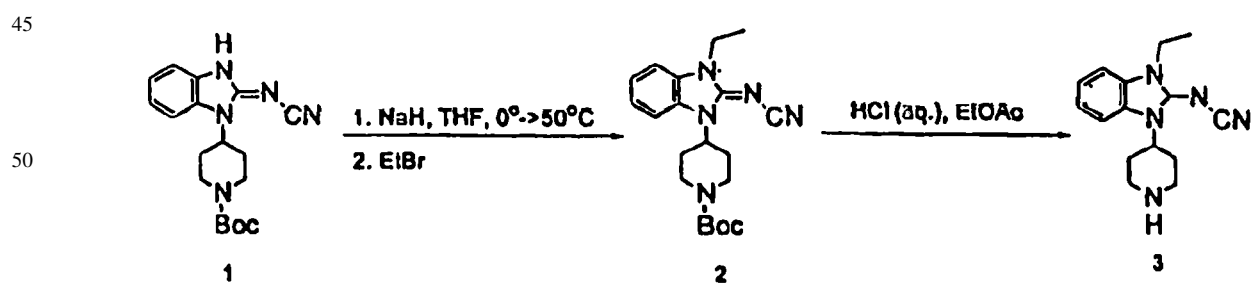
65

TABLA 3	
Afinidad de Nociceptina	
Compuesto de REFERENCIA	K_i(nM) calc
3-etil-1-(<i>p</i> -fenilbencil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	509
3-etil-1-(5-metilhex-2-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	23
3-etil-1-(4-propilciclohexil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	68
3-etil-1-(decahidro-2-naftil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	1,6
3-etil-1-(naft-2-il-metil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	198
1-(<i>p</i> -benciloxibencil)3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	438
1-bencil-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	296
1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	trans:112 cis: >10.000
3-etil-1-(naftilmetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	39
3-etil-1-[5-(fluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-hexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	148
1-[4-[(naft-2-il-metil)etilamino]-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	3598
1-[4-(norbornan-2-ilaminol)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
1-[4-[[4-(1-metiletil)-ciclohexil]amino]-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
1-[4-[(decahidro-2-naftil(amino)-ciclohexil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
1-[4-(etilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	9179
1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	trans:273 cis: >10000
1-[4-[(indan-2-il)bencilamino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
1-[4-[(ciclooctilmetil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	115
1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	961
1-[4-[(<i>p</i> -benciloxibencil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	2935
1-[4-[(ciclooctilmetil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	286
1-[4-[(decahidro-2-naftil)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	288
1-[4-(bencilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
1-[4-(dibencilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000

	ona	
5	1-[4-[(<i>p</i> -fenilbencil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
10	1-[4-[(1,2,3,4-tetrahidronaftil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
15	1-[4-[(4-propil-ciclohexil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
20	1-[4-[(5-metilhex-2-il)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
25	1-[4-[(decahidro-2-naftil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
30	1-[4-[(ciclooctilamino)-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
35	1-[4-[(indan-2-il)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
	1-[4-[(4-fenil-ciclohexil)amino]-ciclohexil]-5-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000
	1-[4-[(5-metilhex-2-il)amino]-ciclohexil]-7-carbamoil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	>10000

Ejemplo de referencia 13

40 *Síntesis de los grupos bencimidazol de cabeza sustituidos*



60 *Procedimiento*

Una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0,67 g, 16,7 mmoles) fue lavada con pentano seco y fue luego puesta en suspensión en 80 ml de THF seco bajo N₂. Se añadió compuesto 1 (patente europea 0029707) (3,80 g, 11,1 mmoles), y la mezcla se tuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de 15 min. y fue luego calentada hasta 50°C. Se añadió bromuro de etilo (1,06 ml, 13,3 mmoles) y la mezcla resultante se tuvo en agitación a 50°C por espacio de 18 h. La TLC (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH 96:4) indicó que la reacción se había consumado en un 40% aproximadamente. Fueron añadidos adicional hidruro sódico (0,67 g) y bromuro de etilo (1,06 ml). Tras haber efectuado calentamiento a 50°C por espacio de otras 24 h, la mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura

ES 2 322 158 T3

ambiente y sometida a enfriamiento rápido con agua. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (1 vez). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución acuosa de bicarbonato sódico (1 vez) y secados con MgSO_4 y el disolvente fue evaporado para así obtener el producto crudo en forma de un sólido amarillo. Mediante trituración con éter dietílico se obtuvo 2 puro en forma de un sólido blanco (3,38 g, 82%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,45-1,55 (m, 12H), 1,82 (bs, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,87 (m, 2H); 4,30 (bs, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,82 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).

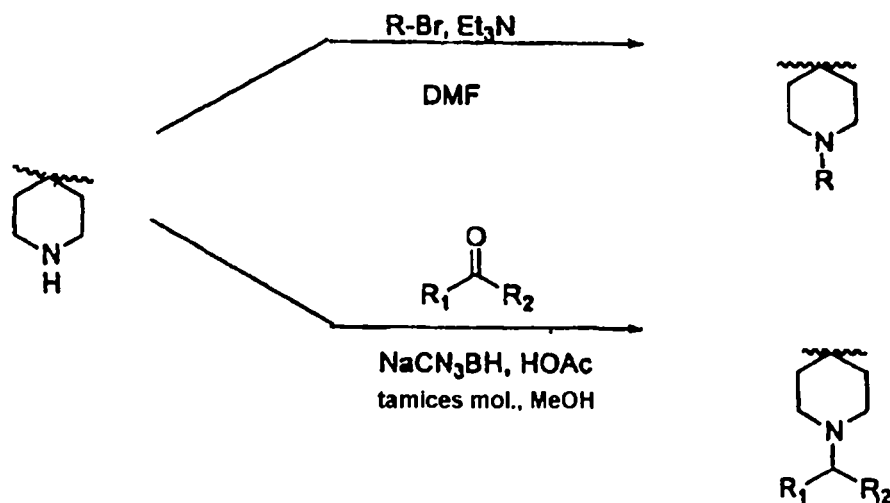
A una solución de 2 (3,60 g, 9,74 mmoles) en 100 ml de acetato de etilo le fueron añadidos 25 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y HCl concentrado. La mezcla fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por espacio de 2 h y evaporada hasta la sequedad. El residuo fue neutralizado con 50 ml de amoníaco metanólico 10:1 y evaporado de nuevo hasta la sequedad. El residuo fue puesto nuevamente en suspensión en 100 ml de una mezcla 1:1 de MeOH y CH_2Cl_2 y filtrado y el filtrado fue evaporado hasta la sequedad dejando un sólido blancuzco. Mediante cromatografía rápida (cromatografía "flash") en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 (300:10:1) fue obtenido 3 puro en forma de un sólido cristalino blanco (1,98 g, 76%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): d 1,45 (t, 3H), 1,82 (bs, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,45 (d, 1H).

Ejemplo de referencia 14

Unión de los grupos de cola

Los grupos de cola fueron unidos a los grupos de cabeza según los procedimientos siguientes:



Procedimiento general para la alquilación

A una solución de la amina (1 eq) y trietilamina (1 eq) en dimetilformamida le fue añadido en una porción 1 eq de bromuro o cloruro de alquilo. La mezcla se tuvo en agitación con calentamiento a 80°C durante la noche. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, efectuándose a continuación cromatografía para obtener el producto puro.

Procedimiento general para la aminación reductiva

A una mezcla de cetona o aldehído (1 eq), amina (1 eq) y ácido acético (1 eq) en metanol le fue añadido en una porción cianoborohidruro sódico (1,4 eq). La mezcla se tuvo en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La TLC indicó que la reacción se había consumado. La reacción fue extinguida mediante la adición de agua seguida por NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla fue sometida a extracción 2 veces con Et_2O . Los extractos orgánicos com-

ES 2 322 158 T3

binados fueron secados con carbonato potásico y el disolvente fue evaporado, a continuación de lo cual se efectuó cromatografía para obtener el producto puro.

5 Se prepararon los siguientes compuestos de referencia uniendo los grupos de cola usando los procedimientos generales descritos:

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(*p*-fenilbencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol ¹H NMR (CDCl₃): d 1,50 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,15-7,70 (m, 1H).

10 2-cianoimino-3-etil-1-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 96,5%

15 MS: m/z 466,5 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,55 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,48 (q, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,15-7,65 (m, 11H).

20 2-cianoimino-3-etil-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 93,9%

MS: m/z

25 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,55 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,18 (bd, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,20-7,90 (m, 11H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

30 MS: m/z 394,4 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90-2,28 (m, 21H), 3,10 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,42 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,80 (b, 1H).

35 2-cianoimino-3-etil-1-[1-[4-(2-propil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 100%

40 MS: m/z 394,5 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,90 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,15-2,35 (m, 14H), 3,10 (m, 5H), 3,70 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 4,40 (q, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,80 (m, 1H).

45 2-cianoimino-3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 93,9%

MS: m/z 406,6 (M+1)

50 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,25-2,35 (m, 24H), 1,15 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,20-7,80 (m, 4H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

55 LC: 100%

MS: m/z 380,3 (M+1)

60 ¹H NMR (CDCl₃): d 1,50-1,80 (m, 13H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), (m, 1H), 7,78 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

65 LC: 94,5%

MS: m/z 462,2 (M+1)

ES 2 322 158 T3

¹H NMR (CDCl₃): d 1,40 (t, 3H), 1,70 (bs, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,00-7,32 (m, 12H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

5

MS: m/z 462,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,40 (t, 3H), 1,73 (bs, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,18-2,45 (m, 6H), 2,98 (b, 2H), 3,93 (t, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,63 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 13H), 7,40 (d, 1H).

10

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 94,0%

15

MS: m/z 400,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,30-1,70 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,85 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 4,35 (q, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,00-7,60 (m, 8H).

20

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 94,9%

25

MS: m/z 368,3 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 0,85 (d, 6H), 0,95 (d, 3H), 1,12-1,65 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,27-2,60 (m, 5H), 2,85 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 7,08-7,30 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).

30

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 99,2%

MS: m/z 364,7 (M+1)

35

¹H NMR (CDCl₃): d 1,10-2,10 (m, 13H), 2,35 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

40

LC: 92,1%

MS: m/z 386,2 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): d 1,42 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,02-3,19 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,08-7,30 (m, 7H), 7,45 (d, 1H).

45

2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 100%

50

MS: m/z 394,7 (M+1)

¹H NMR (MeOH): d 1,35-2,00 (m, 20H), 2,60-2,85 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

55

2-cianoimino-3-(2-hidroxi)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 100%

60

MS: m/z 396,3 (M+1)

¹H NMR (DMSO): 7,52 (dt, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,21 (m, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,88 (m, 2H); 2,61 (bt, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,76-1,37 (m, 16H).

65

2-cianoimino-3-metoxicarbonilmetil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 98,3%

ES 2 322 158 T3

MS: m/z 424,2 (M+1)

¹H NMR (DMSO): 7,56 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (bt, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,80-1,35 (m, 16H).

5 2-cianoimino-3-cianometil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 100%

10 MS: m/z 391,2 (M+1)

¹H NMR (DMSO): 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,33 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (bt, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,86-1,37 (m, 16H).

15 2-cianoimino-3-butil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 95,4%

MS: m/z 352,2 (M+1)

20 ¹H NMR (DMSO): 7,58 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,80-1,30 (m, 18H), 0,90 (t, 3H).

2-cianoimino-3-(2-metanosulfonamido)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

25 LC: 100%

MS: m/z 473,2 (M+1)

30 ¹H NMR (DMSO): 7,53 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (bt, 1H), 2,31 (m, 4H), 1,76-1,37 (m, 15H).

2-cianoimino-3-acetomido-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

35 LC: 100%

MS: m/z 409,2 (M+1)

40 ¹H NMR (DMSO): 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,33 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,62 (bt, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,80-1,37 (m, 15H).

2-cianoimino-3-carboximetil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 97,5%

45 MS: m/z 409,9 (M+1)

¹H NMR (DMSO): 7,45 (dd, 1H), 7,14 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,61 (bt, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,75-1,37 (m, 15H).

50 2-cianoimino-3-(2-dimetilamino)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

LC: 100%

55 MS: m/z 423,3 (M+1)

¹H NMR (DMSO): 7,60-6,96 (m, 4H), 6,54 (2H, s), 4,65 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,56-2,37 (m, 4H), 1,85-1,35 (m, 15H).

60 2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-3-idroximetil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-7-azabencimidazol;

2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-2,6-etano-4-ona-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol

65

ES 2 322 158 T3

Ejemplo de referencia 15

La afinidad de nociceptina en el receptor ORL-1 para los compuestos preferidos fue obtenida usando el ensayo siguiente:

5

Fueron preparadas membranas de células HEK-293 recombinantes que expresaban el receptor tipo opioide (ORL-1) humano (Receptor-Biology) lisando células en tampón hipotónico helado ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 ml/placa de 10 cm) y efectuando a continuación homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Las membranas fueron recolectadas por centrifugación a $30.000 \times g$ por espacio de 15 min. a $4^\circ C$, y los pellets fueron puestos de nuevo en suspensión en tampón hipotónico hasta una concentración final de 1-3 mg/ml. Las concentraciones de proteína fueron determinadas usando el reactivo del ensayo de determinación de proteínas BioRad con albúmina de suero bovino como patrón. Fueron almacenadas a $-80^\circ C$ partes alícuotas de las membranas con receptor ORL-1.

15

Fueron llevados a cabo ensayos de fijación de SGTPgS funcional como se indica a continuación. Se preparó solución de membrana con ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066 mg/ml de proteína de membrana de ORL-1, 10 mg/ml de saponina, GDP 3 mM y $[^{35}S]GTPgS$ 0,20 nM a tampón de fijación (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La solución de membrana preparada (190 ml/pocillo) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos de poca profundidad que contenían 10 ml de soluciones concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se tuvieron en incubación por espacio de 30 min. a temperatura ambiente con sacudimiento. Se puso fin a las reacciones mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel) y efectuando a continuación tres lavados de filtración con 200 ml de tampón de fijación helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración fueron posteriormente secadas a $50^\circ C$ por espacio de 2-3 horas. Fueron añadidos cincuenta ml/pocillo de cóctel de escintilación (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un Packard Top-Count por espacio de 1 min./pocillo.

25

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISMÔ, v. 3.0, y los resultados están indicados en la siguiente tabla 4:

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

TABLA 4	
Afinidad de Nociceptina	
Compuesto de REFERENCIA	K_i(nM) calc
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(<i>p</i> -fenilbencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	5558
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(<i>p</i> -benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	1660
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	882
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	241
2-cianoimino-3-etil-1-[1-[4-(2-propil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	6,9
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	6,6
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	5,57
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(10, 11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	>10000
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	80
2-cianoimino-3-etil-1-(1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	157
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	76
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	323
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	89
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	7,1
2-cianoimino-3-(2-hidroxi)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	6,4
2-cianoimino-3-metoxicarbonilmetil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	3,3
2-cianoimino-3-cianometil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	0,97
2-cianoimino-3-butil-1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	1,36

ES 2 322 158 T3

5	2-cianoimino-3-(2-metanosulfonamido)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	78
	2-cianoimino-3-acetomido-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	11
10	2-cianoimino-3-carboximetil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	201
15	2-cianoimino-3-(2-dimetilamino)etil-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	18
	2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-3-hidroximetil-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	473
20	2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	3743
25	2-cianoimino-1-[1-(ciclooctil)-2,6-etano-4-ona-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol	19

Ejemplo 16

30 La afinidad en el receptor μ para los compuestos fue obtenida según el ensayo siguiente: Fue preparada solución de membrana receptora de opioides mu añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,075 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de la deseada proteína de membrana, 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ de saponina, GDP 3 μM y [^{35}S]GTP γS 0,20 nM a tampón de fijación (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) sobre hielo. La solución de membrana preparada (190 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) fue transferida a placas de polipropileno de 96 pocillos de poca profundidad que contenían 10 μl de soluciones concentradas 20x de agonista preparadas en DMSO (DMSO = sulfato de dimetilo). Las placas se tuvieron en incubación por espacio de 30 min. a temperatura ambiente con sacudimiento. Se puso fin a las reacciones mediante filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel), efectuándose a continuación tres lavados de filtración con 200 μl de tampón de fijación helado (NaH₂PO₄ 10 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración fueron posteriormente secadas a 50°C por espacio de 2-3 horas. 40 Fueron añadidos cincuenta $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ de cóctel de escintilación (MicroScint20, Packard) y las placas fueron contadas en un Packard Top-Count por espacio de 1 min./pocillo.

Los datos fueron analizados usando las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISM^{MF}, v. 3.0 (MF = marca de fábrica), y en la siguiente tabla 5 se indican los resultados para varios compuestos:

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 5	
Afinidad de los Receptores Mu	
Compuesto	K_i (nM) calc
3-[1-(naft-1-il-metil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	340
3-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	726
3-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	343
3-[1-(4-propil-ciclohexil)-4-piperidinil]-2H-benzoxazol-2-ona*	145
3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	23,3
3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	137
3-etilideno-1-[1-(p-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	1150
3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona	24
1-[4-[(naft-2-il)amino]-ciclohexil]-3-etil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona*	2,1
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol*	46
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol*	458
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol*	15
2-cianoimino-3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol*	1653
*COMPUESTOS DE REFERENCIA	

50 Referencias citadas en la descripción

55 *Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patente citados en la descripción

- US 284666 P [0001] WO 9909984 A [0017]
- 60 • US 60284667 P [0001] WO 9613265 A [0018]
- US 60284668 P [0001] EP 0355663 A [0019]
- 65 • US 60284669 P [0001] US 5760054 A [0020]
- WO 9932481 A [0007] WO 0160796 A [0021]

ES 2 322 158 T3

- US 5789402 A [0008] WO 0170689 A [0022]
- WO 9502405 A [0009] WO 0214315 A [0023]
- 5 • US 3325499 A [0010] WO 0220011 A [0024]
- WO 006157SA A [0015] US 6136839 A [0080]
- 10 • EP 0976732 A [0016] EP 0029707 A [0169]

Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- 15 • **KLEIN** *et al.* *ARCHIV DER PHARMAZIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH*, 1974, vol. 307, 360-366 [0011]
- *STN Database*, 1974: 477786 [0012]
- **LOBBEZOO; SOUDIJN**. *J.MED.CHEM.*, 1981, vol. 24, 777-782 [0013]
- 20 • **KLEIN** *et al.* *ARCH. PHARMZ.*, 1976, vol. 398 (75), 910-916 [0014]
- **FORBES**. *TETRAHEDRON LETTERS*, 2001, vol. 42, 6943-6945 [0025]
- 25 • **GOUT**. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, 617-57 [0081]
- **GLEN R. HANSON**. *Analgesic, Anti-pyretic and Anit-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 1995, 1995, vol. II, 1196-1221 [0081]

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IIA):

5

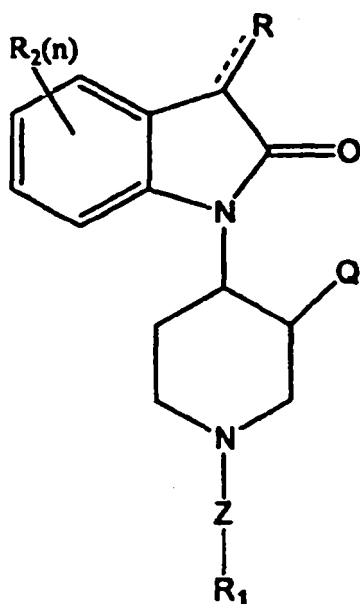
10

15

20

25

30



(IIA)

35

donde

la línea de puntos representa a un enlace doble opcional;

40

Z es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{}$ y $-\text{HC}=\text{CH}-$, donde los átomos de carbono y/o nitrógeno son insustituídos o sustituidos con un grupo alquilo inferior, halógeno, hidroxilo o alcoxi;

45

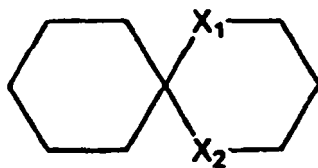
R y Q son iguales o distintos y R es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alquenilo, C_{1-10} alquilideno, C_{3-12} cicloalquilo, C_{1-10} alcoxi y oxo; y Q es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alquenilo, C_{1-10} alquilideno, C_{3-12} cicloalquilo, C_{1-10} alcoxi y oxo;

n es un entero que va de 0 a 3;

50

R_1 es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-20} cicloalquilo, C_{2-10} alquenilo, amino, C_{1-10} alquilamino, C_{3-12} cicloalquilamino, bencilo, C_{3-12} cicloalquenilo, un anillo arílico o heteroarílico monocíclico, bicíclico o tricíclico, un anillo heteromonocíclico, un sistema de anillos bicíclico y un sistema de anillos espiro de fórmula (V):

55



60

(V)

65

donde X_1 y X_2 son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de NH, O, S y CH_2 ;

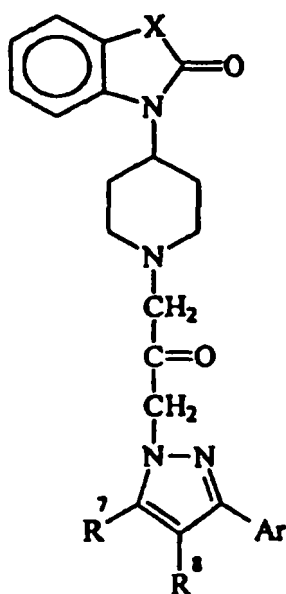
ES 2 322 158 T3

donde dicho alquilo, cicloalquilo, alqueno, C_{1-10} alquilamino, C_{3-12} cicloalquilamino o bencilo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi, nitro, trifluorometilo, ciano, fenilo, bencilo y benciloxi, siendo dicho fenilo, bencilo y benciloxi opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi y ciano;

donde dicho C_{3-12} cicloalquilo, C_{3-12} cicloalqueno, arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, anillo heteroarílico, anillo heteromonocíclico, sistema de anillos heterobíclico y sistema de anillos espiro de fórmula (V) son opcionalmente sustituidos 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi, nitro, trifluorometilo, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi, donde dichos fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi son opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C_{1-10} alquilo, C_{1-10} alcoxi y ciano;

R_2 es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-12} cicloalquilo y halógeno, siendo dicho alquilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

pero no un compuesto de la fórmula siguiente



donde X es CHR^{41} y R^{41} es C_{1-5} alquilo y donde Ar es un anillo de arilo monocíclico opcionalmente sustituido con halógeno, C_{1-5} alcoxi, C_{1-15} alquilo y ciano, y donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, C_{1-5} alquilo y C_{1-5} alcoxi o halógeno; y como alternativa R^7 y R^8 pueden tomarse juntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, cuyo anillo puede ser saturado, insaturado o aromático;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de la reivindicación 1, donde Q es hidrógeno o metilo.

3. Compuesto de la reivindicación 1, donde R es metilo, etilo o etilideno.

4. Compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es alquilo seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

5. Compuesto de la reivindicación 1, donde R es cicloalquilo seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo y norbornilo.

6. Compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es tetrahidronaftilo, decahidronaftilo o dibenzocicloheptilo.

7. Compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es fenilo o bencilo

ES 2 322 158 T3

8. Compuesto de la reivindicación 1, donde R₁ es un anillo aromático bicíclico.

9. Compuesto de la reivindicación 8, donde dicho anillo aromático bicíclico es indenilo, quinolina o naftilo.

5 10. Compuesto de la reivindicación 1, donde Z es un enlace, metilo o etilo.

11. Compuesto de la reivindicación 1, donde n es 0.

12. Compuesto de la reivindicación 1, donde X₁ y X₂ son ambos O.

10

13. Compuesto de la reivindicación 1, donde la línea de puntos es un enlace doble.

14. Compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de:

15

3-etilideno-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

20

3-etilideno-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(naft-2-il-metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

25

3-etilideno-1-[1-(*p*-benciloxibencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(bencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

30

3-etilideno-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etilideno-1-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

35

3-etilideno-1-[1-(*p*-cianobencil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

40

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)-ciclohexil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

45

3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(1,3-dihidroinden-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(ciclooctilmetil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

50

3-etil-1-[1-(norbornan-2-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(3,3-bis(fenil)propil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

55

3-etil-1-[1-(4-propilciclohexil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(5-metilhex-2-il)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

60

3-etil-1-[1-[4-(1-metiletil)ciclohexil]-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

3-etil-1-[1-(decahidro-2-naftil)-3-(metil)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 322 158 T3

16. Uso de un compuesto analgésico según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor.

17. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para modular una respuesta farmacológica del receptor ORL-1.

18. Compuesto de fórmula (IIA):

10

15

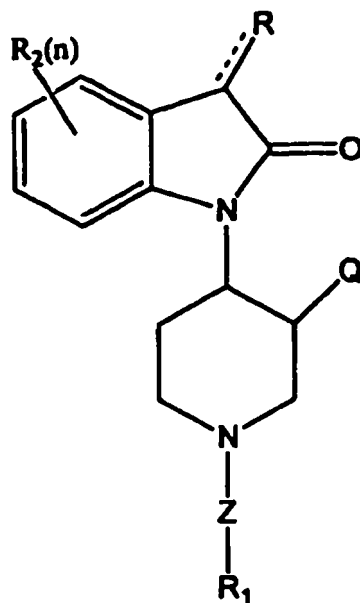
20

25

30

35

40



(IIA)

donde

45

la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

50

E y Q son iguales o distintos y R es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de halógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ alquenilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₃₋₁₂ cicloalquilo, C₁₋₁₀ alcoxi y oxo, y Q es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₁₋₁₀ alquenilo, C₁₋₁₀ alquilideno, C₃₋₁₂ cicloalquilo, C₁₋₁₀ alcoxi y oxo;

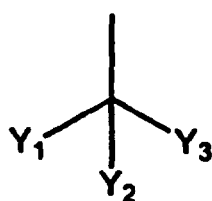
n es un entero de 0 a 3;

55

R₂ es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₁₂ cicloalquilo y halógeno, siendo dicho alquilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

ZR₁ es lo siguiente

60

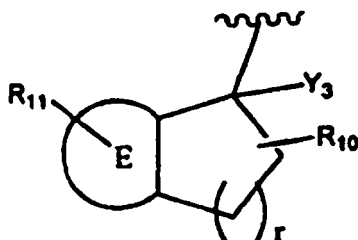


65

donde

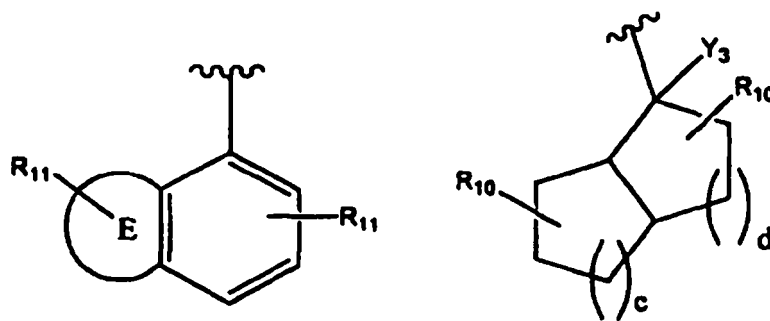
Y₁ es R₃-(C₁-C₁₂)alquilo, R₄-arilo, R₅-heteroarilo, R₆-(C₃-C₁₂)cicloalquilo, R₇-(C₃-C₇)heterocicloalquilo, -CO₂(C₁-C₆)alquilo, CN o -C(O)NR₈R₉; Y₂ es hidrógeno o Y₁; Y₃ es hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo; o Y₁, Y₂ e Y₃, junto con el carbono al cual están unidos, forman una de las estructuras siguientes:

10



15

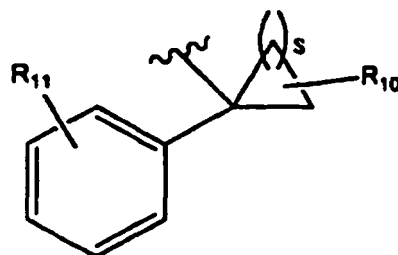
20



25

30

35



40

45

donde r es 0 a 3; c y d son independientemente 1 o 2; s es 1 a 5; y el anillo E es un anillo de R₄-fenilo o R₅-heteroarilo condensado;

R₁₀ es de 1 a 3 sustituyentes que son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -NR₈R₉ y -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉;

R₁₁ es de 1 a 3 sustituyentes que son independientemente seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de R₁₀, -CF₃, -OCF₃, NO₂ y halo, o los sustituyentes R₁₁ sobre átomos de carbono cíclico adyacentes pueden formar juntamente un anillo metilenodioxi o etilenodioxi;

R₈ y R₉ son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, arilo y aril(C₁-C₆)alquilo;

R₃ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, R₄-arilo, R₆-(C₃-C₁₂)cicloalquilo, R₅-heteroarilo, R₇-(C₃-C₇)heterocicloalquilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ y -S(O)₀₋₂R₁₂;

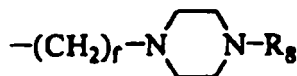
R₆ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, (C₁-C₆)alquilo, R₄-arilo, -NR₈R₉, -OR₁₂ y -SR₁₂;

R₄ es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halo, (C₁-C₆)alquilo, R₁₃-arilo, (C₃-C₁₂)cicloalquilo, -CN, -CF₃, -OR₈, -(C₁-C₆)alquil-OR₈, -OCF₃, -NR₈R₉, -(C₁-C₆)alquil-NR₈R₉, -NHSO₂R₈, -SO₂N(R₁₄)₂, -SO₂R₈, -SOR₈, -SR₈, -NO₂, -CONR₈R₉, -NR₉COR₈,

ES 2 322 158 T3

$-\text{COR}_8$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{OCOR}_8$, $-\text{OCO}_2\text{R}_8$, $-\text{COOR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NHCOCF}_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NHSO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NHCONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alquilo}$ y

5



10

donde f es 0 a 6; o los sustituyentes R_4 sobre los átomos de carbono cíclico adyacentes pueden juntamente formar un anillo metilenodioxi o etilenodioxi;

15

R_5 es de 1 a 3 sustituyentes que son seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, halo, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $\text{R}_{13}\text{-arilo}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cicloalquilo}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-OR}_8$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$, NO_2 , $-\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{COR}_8$, $-\text{COR}_8$, $-\text{OCOR}_8$, $-\text{OCO}_2\text{R}_8$ y $-\text{COOR}_8$;

20

R_7 es H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$ o $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NR}_8\text{R}_9$;

R_{12} es H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $\text{R}_4\text{-arilo}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-NR}_8\text{R}_9$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil-SR}_8$ o aril $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$;

25

R_{13} es 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$ y halo;

R_{14} es seleccionado independientemente de entre los miembros del grupo que consta de H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$ y $\text{R}_{13}\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-}$;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 18 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

20. Uso de un compuesto analgésico según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor.

40

21. Uso de un compuesto según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento para modular una respuesta farmacológica del receptor ORL-1.

22. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para modular una respuesta farmacológica de un receptor de opioides.

45

23. Uso de un compuesto según la reivindicación 18 para la fabricación de un medicamento para modular una respuesta farmacológica de un receptor de opioides.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N° de publicación : ES 2 322 158 T3

② Número de solicitud: E 05014115

MODIFICACIÓN DEL FOLLETO DE PATENTE

Debido a la publicación de corrección de errores de la Oficina Europea de Patentes, folleto B9, boletín de fecha 18.11.2009, se añade el siguiente texto en el folleto T3, en la página 11, entre los términos agentes colorantes y reconstitución en forma de formulación inyectable, de la línea 22:

, lubricantes y sustancias similares.

Cuando los compuestos de la presente invención se incorporen a tabletas orales, tales tabletas podrán ser comprimidas, triturados de tabletas, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento pelicular, de compresión múltiple o de múltiples capas. Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y que contengan adecuados disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Cuando los compuestos de la presente invención sean para inyectar parenteralmente, podrán estar, p. ej., en forma de solución isotónica estéril. Como alternativa, cuando los compuestos de la presente invención deban ser inhalados, podrán ponerse en forma de aerosol seco o en forma de solución acuosa o parcialmente acuosa.

Por añadidura, cuando los compuestos de la presente invención deban ser incorporados a formas de dosificación oral, se contempla que tales formas de dosificación puedan proporcionar una liberación inmediata del compuesto en el tracto gastrointestinal, o que como alternativa puedan proporcionar una liberación controlada y/o sostenida a través del tracto gastrointestinal. Es perfectamente conocida para los expertos en la materia una amplia variedad de formulaciones de liberación controlada y/o sostenida, y se contempla el uso de las mismas en conexión con las formulaciones de la presente invención. La liberación controlada y/o sostenida puede lograrse p. ej. mediante un recubrimiento aplicado a la forma de dosificación oral, o bien incorporando el (los) compuesto(s) de la invención a una matriz de liberación controlada y/o sostenida.

Están descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), ejemplos específicos de soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para hacer formas de dosificación oral. Están descritas en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, redactores en jefe), 2ª edición, editado por Marcel Dekker, Inc., técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación oral sólida. Están también descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, redactor en jefe), 1553B1593 (1980), técnicas y composiciones para hacer tabletas (comprimidas o moldeadas), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras. Están descritas en Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger y Banker, redactores en jefe), editado por Marcel Dekker, Inc., técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación oral líquida.

Cuando los compuestos de la presente invención sean incorporados para administración parenteral mediante inyección (p. ej. infusión continua o inyección en bolo), la formulación para administración parenteral podrá estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y tales formulaciones podrán adicionalmente comprender aditivos farmacéuticamente necesarios tales como agentes estabilizadores, agentes de suspensión, agentes dispersantes y aditivos similares. Los compuestos de la invención pueden también estar en forma de un polvo para reconstitución en forma de formulación inyectable.