

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 270**

21 Número de solicitud: 201231032

51 Int. Cl.:

C07D 233/52 (2006.01)

C07C 251/84 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

03.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.01.2014

Fecha de la concesión:

07.10.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

14.10.2014

73 Titular/es:

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)
Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221
08041 Barcelona (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

ALCALDE-PAÍS, María De Las Ermitas;
MESQUIDA-ESTÉVEZ, María De Les Neus y
PALOMA-ROMEUE, Laura

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

54 Título: **Derivados de dihidroindeno, su preparación y su uso como medicamentos**

57 Resumen:

Derivados de dihidroindeno, su preparación y su uso como medicamentos.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidroindeno que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de las mismas, a composiciones que las comprenden, y a su uso como medicamentos.

ES 2 437 270 B1

DESCRIPCION

Derivados de dihidroindeno, su preparación y su uso como medicamentos

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de dihidroindeno que tienen una gran afinidad por receptores sigma, especialmente receptores sigma-1, así como al procedimiento para la preparación de las mismas, a composiciones que las comprenden, y a su uso como medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Se ha observado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

"El/los receptor(es) sigma" tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al*. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolecular por el sitio sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo) así como en el desarrollo embrionario a partir de sus fases más tempranas, y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacológicos, tal como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiemética, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser *et al* (1991) Neurotransmissions 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) Pharmaceutica Acta Helvetiae 74: 211-218].

El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

Los agonistas de los receptores sigma-2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión de ARNm de p-glicoproteína, de modo que pueden ser potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que agonistas de los receptores sigma-2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumor mamario resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN.

Además, los agonistas de receptores sigma-2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por tanto, pueden usarse agonistas de receptores sigma-2 como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

Los antagonistas de receptores sigma-2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles provocados por agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha encontrado que antagonistas de receptores sigma-2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Se han descrito diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

También se dieron a conocer derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados de pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica sobre receptores sigma.

El documento WO2009071657 también describe compuestos triazólicos tricíclicos que tienen buena actividad frente a receptores sigma.

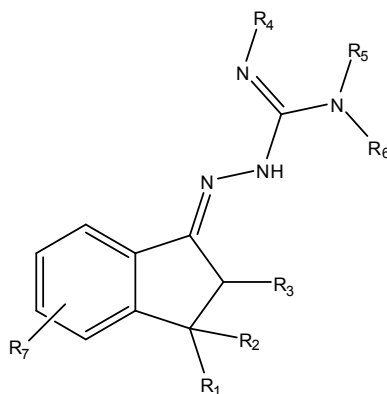
El documento WO2007054257 describe derivados de indeno con actividad sobre el receptor 5-HT₆, sin embargo estos derivados son diferentes a los de la presente invención ya que además de ser indenos y no dihidroindenos como en la presente invención, se muestran siempre sustituidos con grupos sulfonamida en el benzeno del indeno.

No obstante, existe todavía una necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean tanto eficaces como selectivos, y que tengan buenas propiedades de cómo fármaco, es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad por receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, son un objeto de la presente invención los derivados de dihidroindeno de fórmula general (I):



(I)

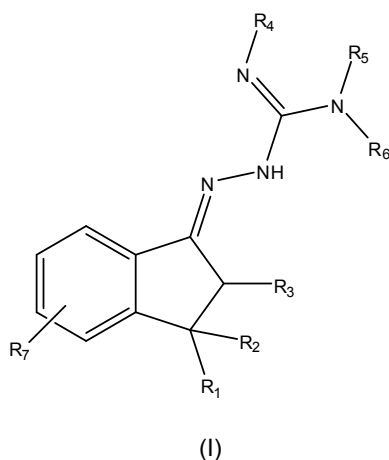
Otro objeto de la invención son los diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o estados mediados por receptores sigma, especialmente enfermedades o estados mediados por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o estados mediados por el receptor sigma para los que los compuestos de la invención son eficaces, pueden citarse diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Los compuestos de la invención son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son especialmente eficaces para el tratamiento y la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

También son un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden estar adaptadas con el fin de administrarse mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede estar adaptada para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere en primer lugar a un compuesto de fórmula general (I):



donde

R₁, R₂ y R₃ representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado con la condición de que **R₁** y **R₂** sean siempre idénticos;

R₄ y **R₅** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado;

o alternativamente **R₄** y **R₅** forman un heterociclo de 5 o 6 miembros que además de los dos átomos de N puede contener uno o más heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado;

R₇ representa un grupo arilo o heteroarilo que puede estar unido al indeno mediante un átomo de carbono o un heteroátomo.

o un solvato, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

“Halógeno” o “halo” tal como se les hace referencia en la presente invención representan flúor, cloro, bromo o

yodo.

Radicales alifáticos C₁₋₁₀, tal como se les hace referencia en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos y pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados. Los grupos alifáticos insaturados, tal como se definen en la presente invención, incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino. Los radicales alifáticos preferidos según la presente invención incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, vinilo (etenilo), etinilo, propilo, n-propilo, isopropilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, butilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, butenilo, butinilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Sustituyentes preferidos para radicales alifáticos, según la presente invención, son un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₉, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

Radicales alquilo, tal como se les hace referencia en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales o ramificados y están opcionalmente sustituidos. El alquilo C₁₋₆ tal como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

Radical cicloalquilo C₃₋₉, tal como se le hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos. En estos radicales, por ejemplo cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, etc. Con respecto a cicloalquilo, el término también incluye cicloalquilos saturados en los que opcionalmente al menos un átomo de carbono puede reemplazarse por un heteroátomo, preferiblemente S, N u O. Sin embargo, cicloalquilos mono o poliinsaturados, preferiblemente monoinsaturados, sin un heteroátomo en el anillo también se encuentran en particular bajo el término cicloalquilo siempre que el cicloalquilo no sea un sistema aromático. Ejemplos para radical cicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, acetilo, terc-butilo, adamantilo, noradamantilo, pirrolina, pirrolidina, pirrolidinona, pirazolina, pirazolinona, oxopirazolinona, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-tiopyrano, dioxano, dioxolano, oxatolano, oxazolidina, tiirano, tietano, tiolano, tiano, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina o azepano. Radicales cicloalquilo C₃₋₉, tal como se define en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos mediante sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

Un radical arilo, tal como se le hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en uno sólo de los anillos. Estos radicales pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -F, -Cl, -I, -Br, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CN, -OH, -SH, -NH₂, oxo, -(C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -N(C=O)OR', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen pero no se restringen a fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo o radicales antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, si no se define lo contrario.

Un radical heteroarilo, se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado, F, Cl, I, Br, CF₃, CH₂F, CHF₂, CN, OH, SH, NH₂, oxo, (C=O)R', -SR', -SOR', -SO₂R', -NHR', -NR'R'' mediante lo cual R' y opcionalmente R'' para cada sustituyente representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina.

El término "condensado" según la presente invención significa que un anillo o sistema de anillos está unido a otro anillo o sistema de anillos. Los términos "anillado" o "anelado" los usan también los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

La expresión "sistema de anillos" según la presente invención se refiere a sistemas de anillos que comprenden sistemas de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituidos. Dichos sistemas de anillos pueden estar condensados con otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos naftilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

Radicales/grupos ciclico o sistemas cíclicos tal como se define en la presente invención comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contengan opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que estén opcionalmente al menos monosustituídos. Los grupos ciclico o sistemas cíclicos comprenden preferiblemente sistemas de anillos de arilo, heteroarilo, ciclico, heterociclico y/o espiro.

Radicales/grupos heterociclico o sistemas heterocíclicos, tal como se define en la presente invención, comprenden cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que estén opcionalmente al menos monosustituídos y que contengan al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferidos para estos grupos heterociclico son N, S u O. Sustituyentes preferidos para radicales heterociclico, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxilo C₁₋₆.

El término "sal" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que éste asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Por esto deben entenderse también los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están complejados a través de interacciones iónicas.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se entiende en particular, en el contexto de esta invención, como sal (tal como se definió anteriormente) formada o bien con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos e inorgánicos que se toleran fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos, o con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se toleran fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóhidrato o clóhidrato, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de bases particulares son sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y con NH₄.

El término "solvato" debe entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto tiene unida a través de un enlace no covalente otra molécula (los más probable un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se son producidos fácilmente por el experto en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Ejemplos de métodos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto de activación dado son conocidos para los expertos en la materia y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. Particularmente profármacos preferidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) con respecto a las especies originales.

En una realización preferida y particular de la invención **R₁**, **R₂** y **R₃** representan un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida de la invención **R₄** y **R₅** representan un átomo de hidrogeno o **R₄** y **R₅** forman conjuntamente un heterociclo de 5 miembros.

En otra realización preferida de la invención **R₆** representa un átomo de hidrógeno. Otra realización preferida es aquella en la que **R₇** representa un fenilo.

La realización preferida de la invención comprende compuestos de fórmula (I) donde **R₁**, **R₂** y **R₃** representan un átomo de hidrógeno;

R₄ y **R₅** representan un átomo de hidrogeno o **R₄** y **R₅** forman conjuntamente un heterociclo de 5 miembros;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

R₇ representa un fenilo;

o un solvato, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención están preferiblemente en forma neutra, en forma de una base o ácido, en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, en forma de un solvato o de un polimorfo

y/o en forma de su racemato, estereoisómeros puros, especialmente enantiómeros o diastereómeros o en forma de mezclas de estereoisómeros, especialmente enantiómeros o diastereómeros y/o en cualquier proporción de mezclado.

5 En variantes preferidas de la invención, los ligandos sigma de fórmula (I) se seleccionan de:

- 2-(2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazinil) -4,5-dihidro-1H-imidazol
- Clorhidrato de 2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno) hidrazino carboximidamida

o sus profármaco, solvatos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

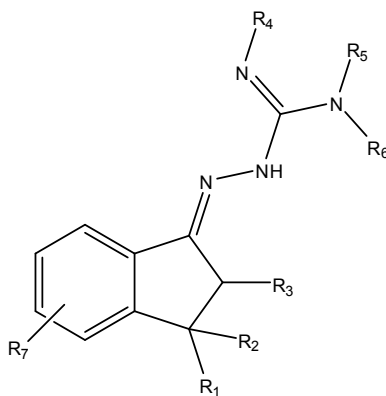
10 Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto existen en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y mezclas de los mismos. Asimismo, estereoisomerismo o isomerismo geométrico respecto al doble enlace también es posible, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente a, el estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

25 Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en la otra. Los pares tautoméricos comunes son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

30 A menos que se indique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas marcadas isotópicamente es decir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido con ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

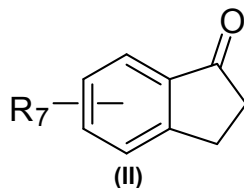
40 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma sustancialmente pura o farmacéuticamente aceptable. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo ningún material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

45 En otro aspecto, la invención se refiere procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

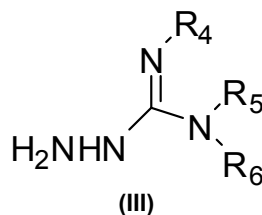


(I)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen el mismo significado anteriormente mencionado, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):

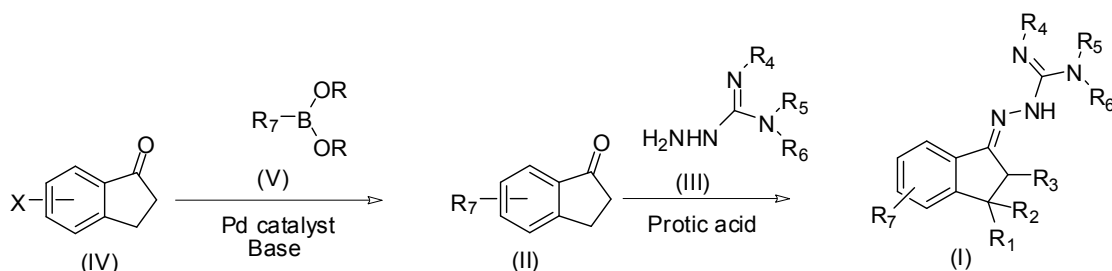


5 y un compuesto de fórmula general (III):



10 en un disolvente orgánico y en un medio ácido.

La ruta sintética general que describe la obtención de los compuestos de fórmula general (I) se muestra en el siguiente esquema:



La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, preferiblemente metanol o acetonitrilo. La reacción tiene lugar en medio ácido, preferiblemente ácido clorhídrico.

En cuanto a los compuestos de fórmula (II), estos se obtienen mediante reacción de acoplamiento de Suzuki entre indanonas halogenadas (IV) donde X representa un halógeno y derivados de ácido organoborónico (V) donde R representa independientemente hidrogeno, un alquilo C_{1-6} o ambos R en conjunto con el átomo de Boro enlazante forman un ester borónico cíclico como por ejemplo el ester pinacólico del ácido borónico, mediante métodos generalmente conocidos por el experto en la materia (*J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5131; *Org. Lett.* **2010**, 228).

Las indanonas halogenadas (IV), los derivados de ácido organoborónico (V) y los compuestos de fórmula (VII) son comercialmente disponibles.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por receptores sigma y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

Éstos son adecuados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, especialmente, receptores sigma-1. En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son muy buenos ansiolíticos e inmunosupresores y son muy útiles en el tratamiento y la profilaxis de diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia. El DOLOR se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor ("*International Association for the Study of Pain*", IASP) como "una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño" (IASP, *Classification of chronic pain*, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aún cuando el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes pueden clasificarse.

En una realización preferida los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y la profilaxis de alodinia y más específicamente alodinia mecánica o térmica.

En otra realización preferida los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y la profilaxis de hiperalgesia.

Aún en otra realización preferida los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y la profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y la profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por receptores sigma, tal como se explicó anteriormente.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o un solvato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse como medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une al receptor sigma de acuerdo con la invención y opcionalmente al menos un principio activo adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

Los aditivos o sustancias auxiliares pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para la aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades que van a utilizarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, por ejemplo por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa.

Preferiblemente, la composición es adecuada para la administración oral o parenteral, más preferiblemente para la administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

La composición de la invención puede formularse para la administración oral en cualquier forma seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, disoluciones y suspensiones.

La composición de la presente invención para administración oral también puede estar en forma de múltiples partículas, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, microgránulos o gránulos, opcionalmente comprimidos para dar un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los expertos en la materia conocen los líquidos adecuados.

Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención pueden formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

Las aplicaciones dérmicas incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

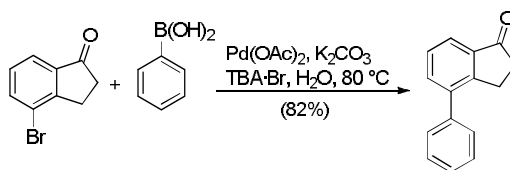
El respectivo medicamento puede, dependiendo de su vía de administración, contener también una o más sustancias auxiliares bien conocidas por un experto en la materia. El medicamento según la presente invención puede producirse según procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las respectivas especies u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad, etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de principio activo que va a administrarse durante una o varias ingestiones al día.

Se describen a continuación varios ejemplos a modo de ilustración de la invención y no la limitan de ningún modo.

Ejemplo 1: Síntesis de bromohidrato de 2-(2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazinil)-4,5-dihidro-1H-imidazol

a) Síntesis de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

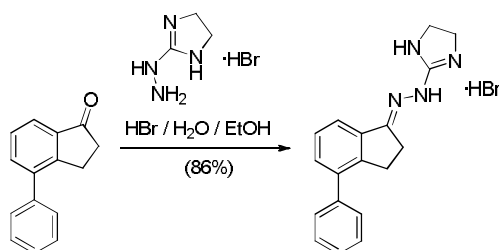


Una mezcla de 4-bromoindan-1-ona (500 mg, 2.36 mmol), ácido fenilborónico (317 mg, 2.6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (761 mg, 2.36 mmol), y K_2CO_3 (3.26 g, 23.6 mmol) se suspendió en agua purgada con argón (7.0 mL) y, adicionalmente, se purgó con argón durante otros 15 minutos. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (6.0 mg, 0.024 mmol), y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas. Una vez la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (eluyente: mezclas de hexano: CH_2Cl_2 de polaridad creciente) obteniéndose el producto deseado como un sólido (404 mg, 82%).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.78 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.6 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 3.17 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H) ppm.

El-MS m/z : 208.1 (M).

b) Síntesis de bromohidrato de 2-(2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazinil)-4,5-dihidro-1H-imidazol



A una solución de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (100 mg, 0.48 mmol) en 50% EtOH (12 mL) se añadió una mezcla de bromohidrato de 2-hidrazino-4,5-dihidro-1H-imidazol (96 mg, 0.53 mmol) y HBr 48% (3 mL) en EtOH (3 mL), y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo en estas condiciones durante toda la noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió en un baño de hielo para obtener el producto deseado como un sólido que se aisló por filtración (153 mg, 86%).

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.82 (dd, J = 6 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 6H), 7.41 (m, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H) ppm.

ESI(+)-HRMS: 291.1603 [M+H]

De forma análoga al ejemplo 1 se prepararon los siguientes ejemplos:

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN
2		Clorhidrato de 2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)hidrazino carboximidamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11.18 (s, 1H), 7.90 (dd, J= 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.17 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H) ppm.

Estudio farmacológico

- 5 Se realizaron la preparación de la membrana de cerebro y los ensayos de unión para el receptor σ_1 tal como se describe en DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, y F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [³H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378 con algunas modificaciones. Se homogeneizaron cerebros de cobaya en 10 volúmenes (p/v) de Tris-HCl 50 mM, sacarosa 0,32 M, pH 7,4, con un instrumento Kinematica Polytron PT 3000 a 15000 r.p.m. durante 30 s. Se centrifugó el
- 10 homogeneizado a 1000 g durante 10 min. a 4°C y se recogieron los sobrenadantes y se centrifugaron de nuevo a 48000 g durante 15 min. a 4°C. Se resuspendió el sedimento en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), se incubó a 37°C durante 30 min. y se centrifugó a 48000 g durante 20 min. a 4°C. Después de esto, se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl nuevo (50 mM, pH 7,4) y se almacenó en hielo hasta su uso.
- 15 El radioligando usado fue [³H]-(+)-pentazocina a 5,0 nM y el volumen final fue de 200 μ l. Se inició la incubación con la adición de 100 μ l de membrana a una concentración tisular final de aproximadamente 5 mg de peso neto de tejido/ml y el tiempo de incubación fue de 150 min. a 37°C. Tras la incubación, se recogieron las membranas sobre una placa filtrante de fibra de vidrio tratada previamente (MultiScreen-FC, Millipore), con polietilenimina al 0,1%. Se lavaron los filtros dos veces con 200 μ l de tampón de lavado (Tris Cl 50 mM, pH = 7,4) y entonces se
- 20 añadieron 25 μ l de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Se dejaron reposar las microplacas durante varias horas y entonces se cuantificaron mediante espectrofotometría de centelleo líquido (1450 Microbeta, Wallac). Se determinó la unión no específica con haloperidol 1 μ M.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla I

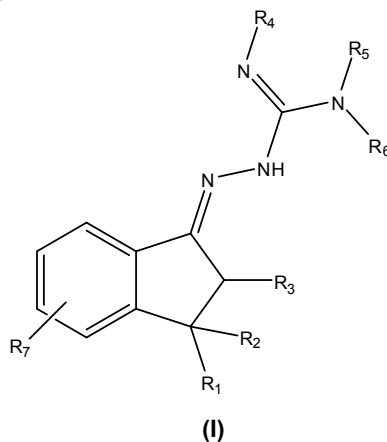
25

Tabla I

Ejemplo	Ki [nM]
1	33
2	42

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



donde

R₁, **R₂** y **R₃** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado con la condición de que **R₁** y **R₂** sean siempre idénticos;

R₄ y **R₅** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado;
o alternatively **R₄** y **R₅** forman un heterociclo de 5 o 6 miembros que además de los dos átomos de N puede contener uno o más heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre N, O y S como miembros del anillo;

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático C₁-C₆ linear o ramificado, saturado o insaturado;

R₇ representa un grupo arilo o heteroarilo que puede estar unido al indeno mediante un átomo de carbono o un heteroátomo.

o un solvato, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que **R₁**, **R₂** y **R₃** representan un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que **R₄** y **R₅** representan un átomo de hidrogeno o **R₄** y **R₅** forman conjuntamente un heterociclo de 5 miembros.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que **R₆** representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que **R₇** representa un fenilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que **R₁**, **R₂** y **R₃** representan un átomo de hidrógeno;

R₄ y **R₅** representan un átomo de hidrogeno o **R₄** y **R₅** forman conjuntamente un heterociclo de 5 miembros;

R₆ representa un átomo de hidrógeno; y

R₇ representa un fenilo;

o un solvato, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, seleccionado del grupo que consiste en:

[1] Bromohidrato de 2-(2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil)-4,5-dihidro-1H-imidazol,

[2] Clorhidrato de 2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinocarboximidamida

o una sal farmacéuticamente aceptable, un isomero, un profármaco o un solvato del mismo,

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado mediado por receptores sigma.

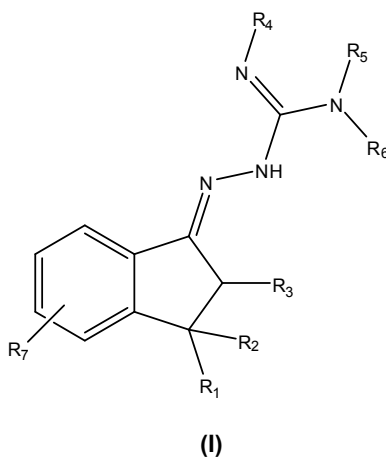
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o el estado es dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que la alodinia es alodinia mecánica o alodinia térmica.

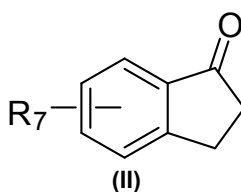
12. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que el dolor neuropático es hiperpatía.

13. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que la enfermedad es diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a drogas y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

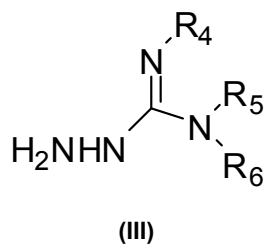
14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (II):



y un compuesto de fórmula general (III):



en un disolvente orgánico y en un medio ácido.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o un solvato, profármaco, isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, adyuvante, aditivo, portador farmacéuticamente aceptable.



- ②① N.º solicitud: 201231032
②② Fecha de presentación de la solicitud: 03.07.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008015137 A2 (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE) 07.02.2008, reivindicaciones, compuestos de fórmula (Ib).	1-15
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 14.12.2012	Examinador M. P. Fernández Fernández	Página 1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D233/52 (2006.01)**C07C251/84** (2006.01)**A61K31/4168** (2006.01)**A61K31/15** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ESPACENET, REGISTRY, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.12.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008015137 A2 (LABORATORIOS DEL DR ESTEVE)	07.02.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 (reivindicaciones 1-7), para su utilización en el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores sigma (reivindicaciones 8-13), el procedimiento para su obtención en la reivindicación 14 y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) (reivindicación 15).

El documento D1 divulga (reivindicación 1) indanil sulfonamidas de fórmula (Ib) cuya estructura es próxima a la de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor 5-HT₆, los compuestos descritos en la solicitud se diferencian de los divulgados en D1 pues éstos tienen un sustituyente sulfonamida. Por ello los compuestos de la reivindicación 1 de la solicitud son nuevos, además la invención tiene actividad inventiva pues un técnico en la materia no podría prever el resultado farmacológico de la eliminación de un sustituyente, tal como sulfonamida, o la introducción de otro, si no dispone de los datos experimentales correspondientes.

En consecuencia las reivindicaciones 1-15 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva requeridas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.