



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 000**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/58** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 27/14** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01978415 .6**  
86 Fecha de presentación : **16.10.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1337512**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **(4-Acilaminopiperidin-1-il)-acetamidas en calidad de antagonistas de neuroquinina.**

30 Prioridad: **17.10.2000 DE 100 51 321**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2008**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Dollinger, Horst;**  
**Esser, Franz;**  
**Jung, Birgit;**  
**Schnorrenberg, Gerd;**  
**Schromm, Kurt y**  
**Speck, Georg**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

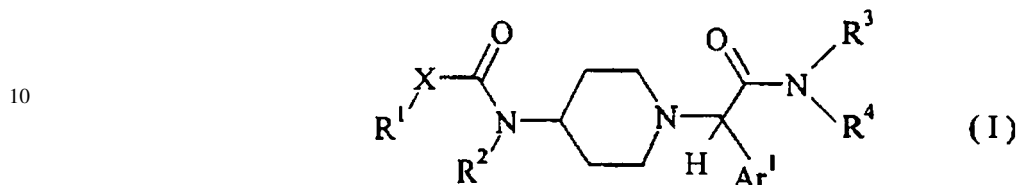
ES 2 289 000 T3

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

(4-acilaminopiperidin-1-il)-acetamidas en calidad de antagonistas de neuroquinina.

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I,



15 en donde los radicales Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a procedimientos para su preparación, así como a su empleo como medicamentos, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Los compuestos son valiosos antagonistas de neuroquinina (taquiquinina).

20 **Antecedentes de la invención**

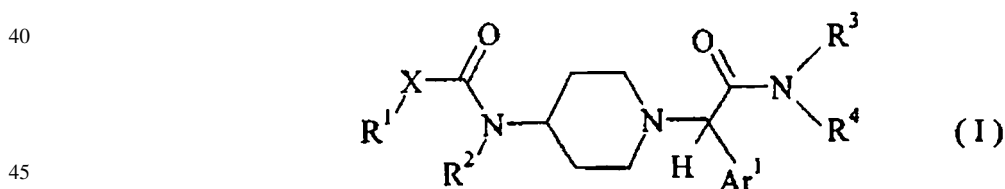
Los compuestos de la fórmula I quedan abarcados, en parte, por la amplia fórmula general de la solicitud de patente internacional WO 96/32386. Sin embargo, en este documento no se dan a conocer compuestos en los que el grupo amida esté sustituido con un radical 2-fenil-etilo y el radical piperidilo esté sustituido en posición 4 con un grupo uretano o urea sustituido. Los compuestos descritos en esta solicitud de patente internacional son antagonistas de neuroquinina con un amplio espectro de acción.

Es misión de la presente invención indicar nuevos antagonistas de neuroquinina con una duración del efecto prolongada. Este problema se resolvió, de acuerdo con la invención, mediante la puesta a disposición de los nuevos compuestos de la fórmula I.

30 **Descripción detallada de la invención**

Sorprendentemente, se comprobó que el efecto de los nuevos antagonistas del receptor de NK<sub>1</sub> de la fórmula se puede aumentar drásticamente frente a los compuestos conocidos.

Por lo tanto, la invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



o sus sales farmacéuticamente aceptables,

50 en donde

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o Ar<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-metilo, o

55 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados conjuntamente, significan un grupo alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos oxo (=O),

X significa O o NR<sup>5</sup>,

60 Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en cada caso independientemente uno de otro, representan fenilo no sustituido o fenilo, sustituido 1 a 5 veces, con halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u -OCH<sub>2</sub>O-;

65 R<sup>3</sup> representa 2-fenil-etilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes, independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

## ES 2 289 000 T3

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -OH o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En lo que antecede y en lo que sigue, los términos “alquilo” y “alcoxi”, tal como se utilizan en relación con los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o con los sustituyentes de Ar<sup>1</sup> o Ar<sup>2</sup>, significan radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificados, con hasta 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc.*-butilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi o *i*-propoxi.

En lo que antecede y en lo que sigue, los términos “fluoroalquilo” y “fluoroalcoxi”, tal como se utilizan en relación con el radical R<sup>3</sup> o con los sustituyentes de Ar, significan radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados, sustituidos con flúor, con hasta 4 átomos de carbono y con hasta 9 átomos de flúor, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono y hasta 5 átomos de flúor, en particular trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi ó 2-fluoroetoxi.

Los compuestos de acuerdo con la invención son valiosos antagonistas de neuroquinina (taquiquinina) que poseen propiedades antagonistas de la sustancia P. Son útiles para el tratamiento y para la prevención de enfermedades inducidas por neuroquinina y, además, poseen un efecto drásticamente incrementado.

Compuestos de la fórmula general I pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos de carácter básico tales como, por ejemplo, funciones amino. Por lo tanto, compuestos de la fórmula general I pueden presentarse como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico, o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases farmacéuticamente utilizables tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de zinc o amonio o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, y otras.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en forma de racematos, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros puros, es decir en forma (R) o (S). Se prefieren compuestos que se presentan en forma de racematos o como forma (S).

Los compuestos de acuerdo con la invención son valiosos antagonistas de neuroquinina (taquiquinina) que poseen propiedades antagonistas de la sustancia P. Son útiles para el tratamiento y para la prevención de enfermedades inducidas por neuroquinina:

Tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias y alérgicas,

de las vías respiratorias tales como asma, bronquitis crónica, vías respiratorias hiperreactivas, enfisema, rinitis, COPD, hipertensión pulmonar, fibrosis quística, tos;

de los ojos tales como conjuntivitis e iritis,

de la piel tal como dermatitis en el caso de eczema por contacto, neurodermitis, prurito, urticaria, psoriasis, quemaduras solares, quemaduras y picaduras de insectos, rosácea, picazón, piel sensible o suprasensible,

del tracto gastrointestinal tales como úlceras estomacal y duodenal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colon irritable, enfermedad de Hirschsprung, trastornos en la movilidad;

de las articulaciones o huesos tales como artritis reumatoide, artritis reactiva, artrosis, osteoporosis y síndrome de Reiter;

de la vejiga tal como neurosis vesical, incontinencia, tenesmo vesical, uretritis, cólico y cistitis.

Además, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, psicosis, estados de angustia, dependencia del alcohol y de las drogas, disfunciones sexuales, trastornos de la comida, depresión, dolores de cabeza (por ejemplo migraña o dolores de cabeza por tensión), epilepsia; enfermedad de Parkinson, apoplejía, tratamiento de Herpes zoster, así como dolores post-herpéticos, de tumores, colagenosis, una disfunción de las vías urinarias deferentes, de hemorroides, de malestar y vómitos desencadenados, por ejemplo, por irradiación o terapia citostática o movilidad o estados de dolor de todo tipo.

Por lo tanto, la invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula I como agentes curativos y preparados farmacéuticos, que contienen estos compuestos. Se prefiere la aplicación en el hombre. La aplicación de los compuestos de acuerdo con la invención puede efectuarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, inhalativa, transdermal, en caso deseado fomentada por iontoforesis o reforzadores conocidos por la bibliografía, y oral.

## ES 2 289 000 T3

Para la aplicación parenteral, los compuestos de la fórmula I o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente con las sustancias habituales para ello tales como inductores de disolución, emulsionantes u otros coadyuvantes, se llevan a solución, suspensión o emulsión. Como disolventes entran, por ejemplo, en consideración: agua, soluciones salinas fisiológicas o alcoholes, por ejemplo etanol, propanodiol o glicerol, soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manita o también una mezcla a base de diferentes disolventes.

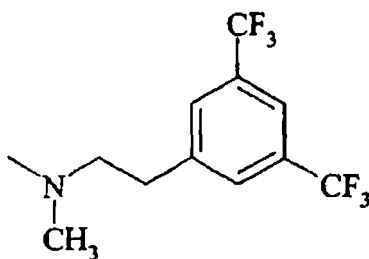
Además, los compuestos pueden aplicarse mediante implantes, por ejemplo a base de polilactida, poliglicolida o ácido polihidroxibutírico o bien mediante preparados intranasales.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_4$ , en particular metilo.

Además, se prefieren compuestos de fórmula I, en donde Ar es fenilo no sustituido ó 2,3-metilendioxfenilo, en particular fenilo no sustituido.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde  $R^3$  representa 2-feniletilo, en donde el grupo fenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes, en cada caso independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, en particular en donde  $R^3$  es 2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-etilo.

Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula I, en donde el grupo  $-NR^3R^4$  es



Un aspecto preferido de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

$R^1$  significa un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , en particular metilo, fenilo o alcoxi  $C_1-C_3$ -fenilo, en particular 4-metoxifenilo, X representa NH, y

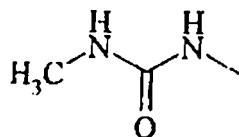
$R^2$  representa un átomo de hidrógeno.

Otro aspecto preferido de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde  $R^1$  y  $R^2$ , tomados conjuntamente, significan un grupo etilen-1,2-diilo, 1-oxo-etilen-1,2-diilo, propilen-1,3-diilo, 1-oxopropilen-1,3-diilo ó 1-oxobutilen-1,3-diilo, y X representa O, NH o  $NCH_3$ .

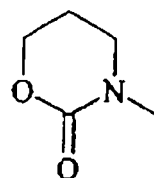
Son particularmente preferidos antagonistas del receptor de NK1 de la fórmula I, en donde el radical



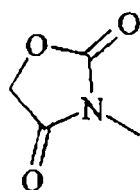
es un grupo seleccionado de las fórmulas A-1 a A-8:



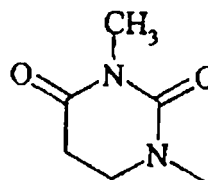
A-1



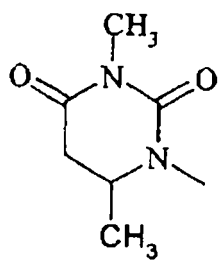
A-2



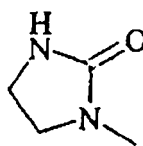
A-3



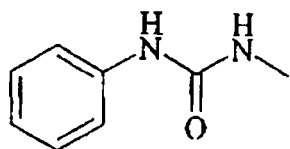
A-4



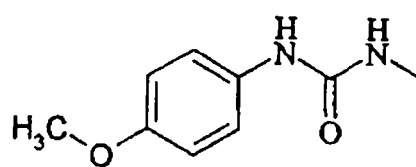
A-5



A-6

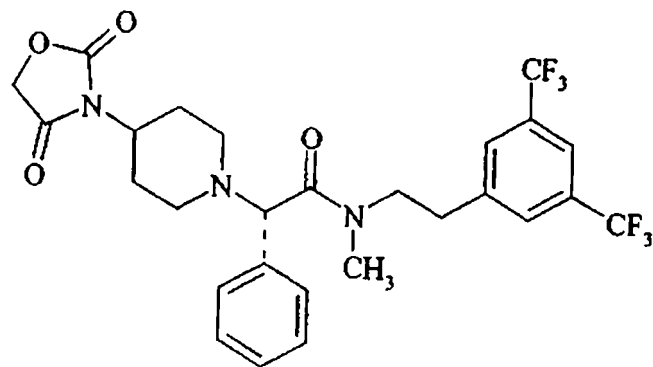
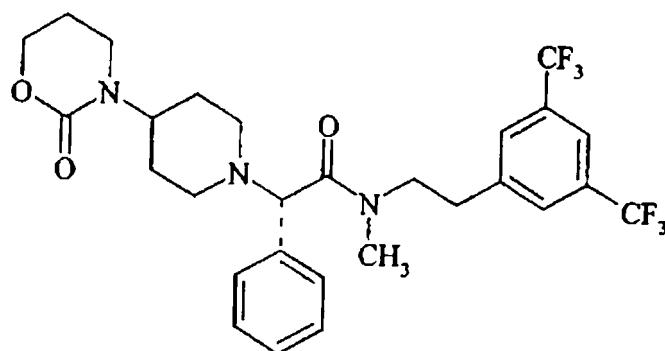
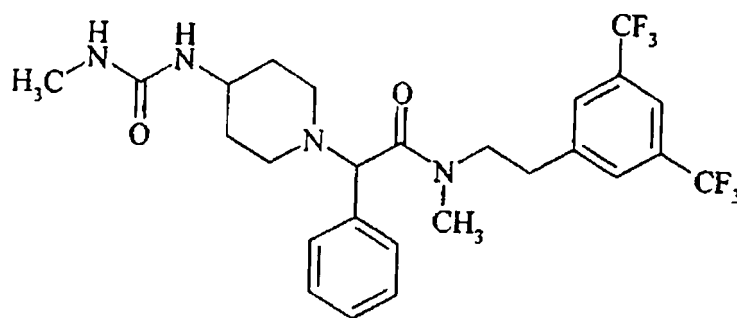


A-7



A-8

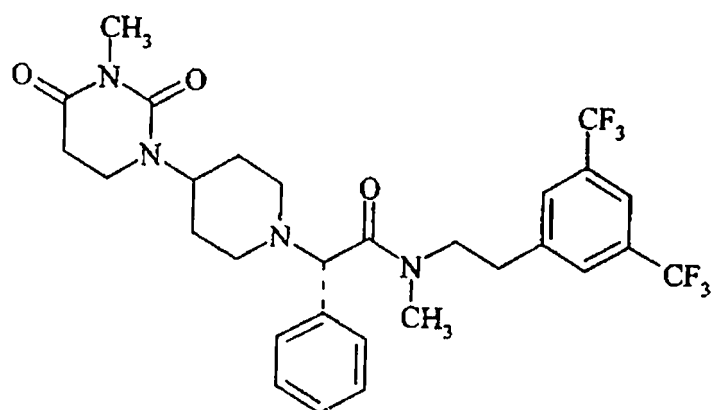
25 Se prefieren particularmente los siguientes compuestos:



5

10

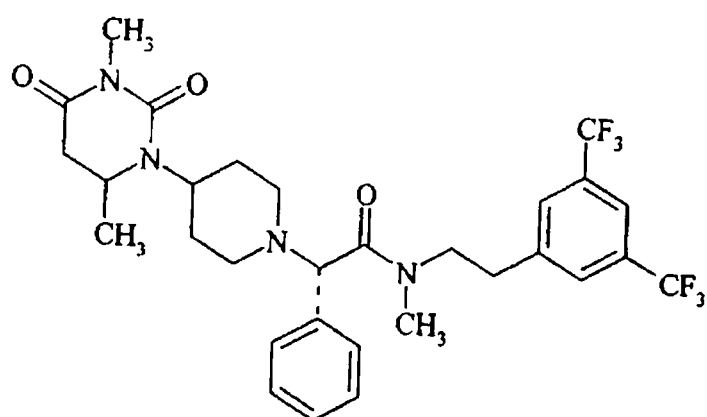
15



20

25

30

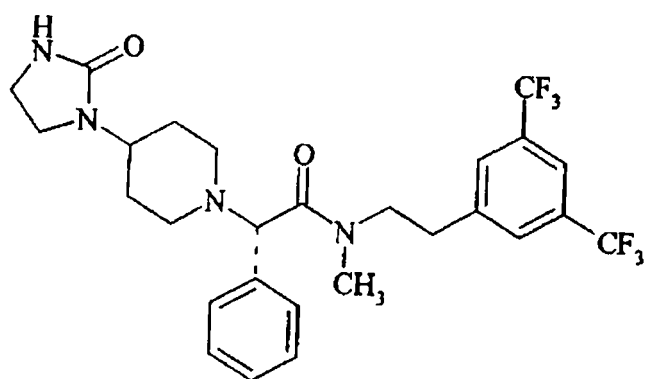


35

40

45

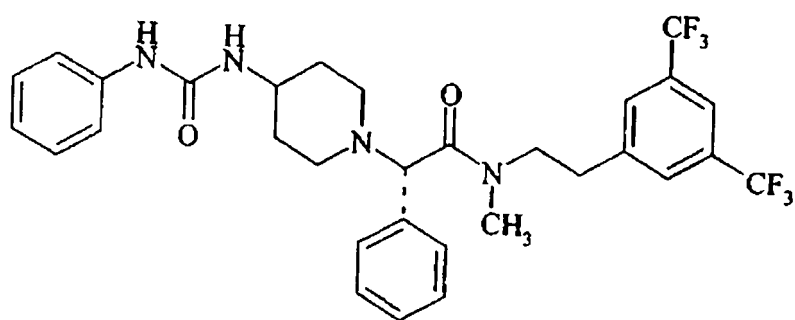
50

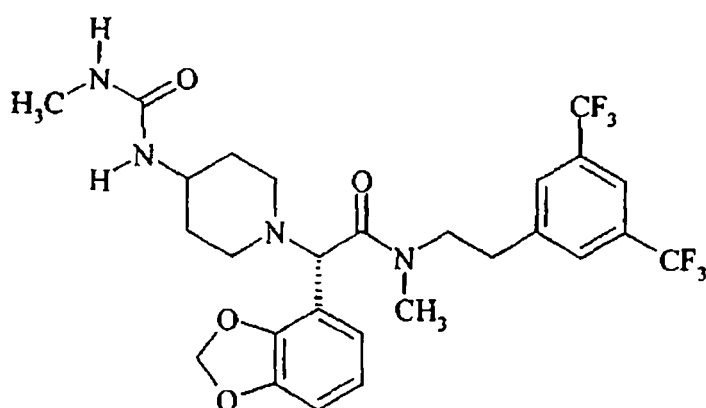
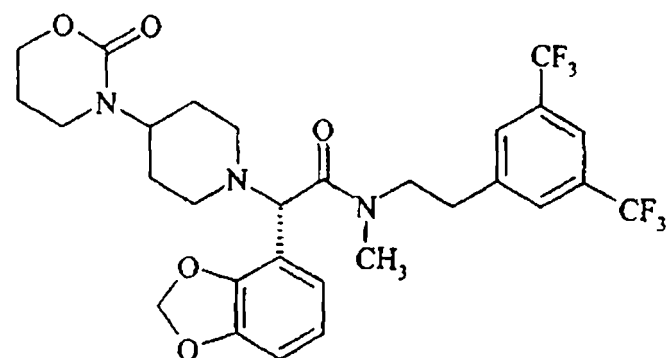
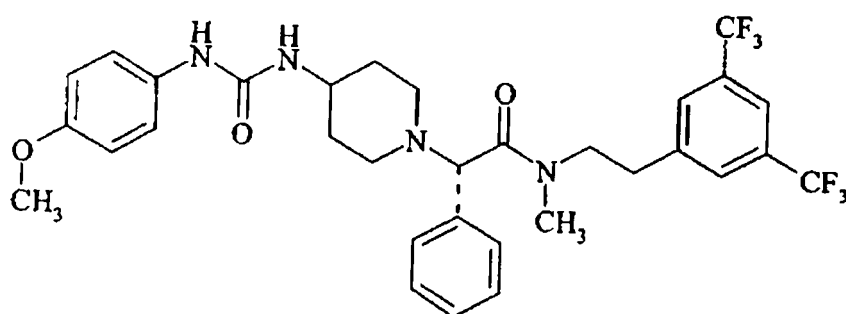


55

60

65



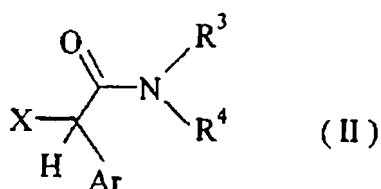


35

40

45

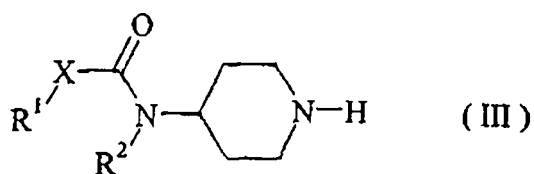
La preparación de los compuestos puede efectuarse de manera en sí conocida. En el siguiente esquema se representan y describen métodos ventajosos. Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar haciendo reaccionar una amida de la fórmula II



55

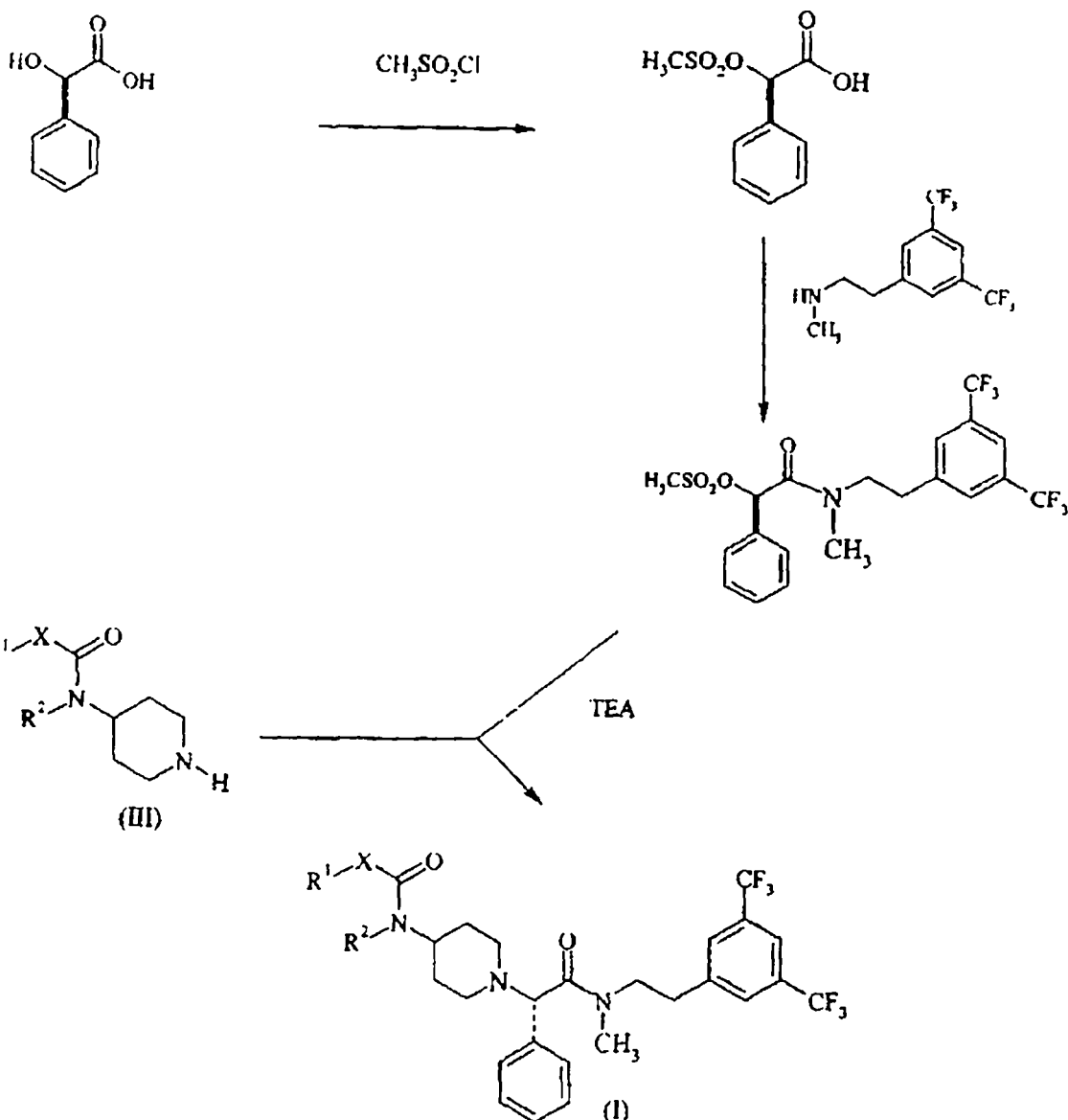
60

en donde X significa un grupo lábil, preferiblemente halógeno, alquilsulfonilo, en particular metilsulfonilo, o arilsulfonilo, en particular p-tolilsulfonilo, en un disolvente inerte en presencia de una base con una piperidina de la fórmula general III



Este procedimiento se representa con ayuda del siguiente Esquema 1 para compuestos en los que Ar es fenilo, R<sup>3</sup> es bis-(trifluorometil)-feniletilo y R<sup>4</sup> es metilo. Sin embargo, el procedimiento se puede aplicar análogamente para todos los compuestos de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula III son conocidos o se pueden preparar en analogía a procedimientos en sí conocidos.

Esquema 1



Los participantes en la reacción para este derivado de piperazina se obtienen como se representa a la derecha en el Esquema 1. En este caso ácido (R)-mandélico se hace reaccionar con halogenuro de ácido metanosulfónico para dar ácido (R)-2-(metanosulfonilo)-acético. Éste se hace reaccionar entonces con un reactivo de acoplamiento y la fenilamina correspondientemente sustituida para dar la correspondiente amida, o se transforma en el correspondiente halogenuro de ácido (por ejemplo con  $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) y luego se transforma en la correspondiente amida con la fenilamina adecuadamente sustituida. En esta última etapa, la amida, así obtenida, se hace reaccionar con el derivado de piperidina antes descrito, produciéndose, bajo la sustitución de metanosulfonato, el enlace C-N con simultánea inversión del centro de quiralidad. La reacción se efectúa en un disolvente inerte, preferiblemente en un disolvente aprótico polar tal como, por ejemplo, DMF, dimetilacetamida, etil-metil-cetona o acetonitrilo en presencia de una base, preferiblemente una base inorgánica tal como, por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  o  $\text{CaCO}_3$ , o de bases orgánicas tales como, por ejemplo, aminas terciarias, preferiblemente trietilamina, base de Hünig, piridina o N-metilmorfolina, entre  $0^\circ\text{C}$  y  $120^\circ\text{C}$ , típicamente entre  $10^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ . El tiempo de reacción oscila, por norma general, entre 0,5 y 48 h.

Los compuestos y las composiciones de acuerdo con la invención han de explicarse ahora mediante los siguientes ejemplos. El experto en la materia es conocedor que los ejemplos sólo sirven para una explicación y no han de considerarse como limitantes.

## A. Ejemplo de síntesis de compuestos de acuerdo con la invención

## Ejemplo 1

5 *N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-*N*-metil-2-[4-(3-metil-ureido)-piperidin-1-il]-2-fenil-acetamida

6,8 g de 4-(3-metilureido)-piperidina, junto con 19,2 g de *N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metanosulfoniloxi-*N*-metil-2-fenil-acetamida (preparada análogamente como se describe en el documento WO 99/62893) y 6,8 ml de trietilamina, en 400 ml de acetona, se hierven a reflujo durante 8 horas. A continuación, la solución se concentra, se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca, se libera en vacío del disolvente y el residuo se cromatografía con cloruro de metileno/metanol 9:1 sobre gel de sílice. Las fracciones unitarias en el DC se reúnen y se liberan de disolvente en vacío. A partir del residuo, con ácido clorhídrico etanólico y éter se cristaliza *N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-*N*-metil-2-[4-(3-metil-ureido)-piperidin-1-il]-2-fenil-acetamida en forma de hidrocloreuro, se obtienen 7,1 g de cristales incoloros.

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7,93 - 7,33 (8H, m); 5,58; 5,38 (1H, 2s); 4,03 - 2,59 (5H, m); 3,05 (4H, m); 2,98; 2,90 (3H, 2s); 2,74; 2,70 (3H, 2s); NH en el pico ciego del disolvente 4,89; 2,27 - 1,52 (4H, m). La mayoría de las señales se separan en virtud de la rotación de amida.

## 20 Ejemplo 2

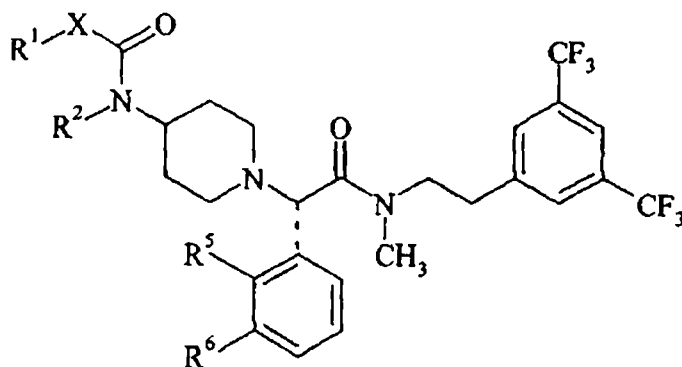
*(S)*-*N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-*N*-metil-2-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-piperidin-1-il]-2-fenil-acetamida

5,4 g de 4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-piperidina se hierven a reflujo durante 6 horas junto con 12,5 g de (*R*)-*N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-2-metanosulfoniloxi-*N*-metil-2-fenil-acetamida (preparada a partir de ácido *D*-(-)-mandélico) y 4,5 ml de trietilamina en 250 ml de acetona. A continuación, la solución se concentra, se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca, se libera en vacío de disolvente y el residuo se cromatografía con cloruro de metileno/metanol 9:1 sobre gel de sílice. Las fracciones unitarias en el DC se reúnen y se eliminan en vacío del disolvente. A partir del residuo, con ácido clorhídrico etanólico y éter, cristaliza (*S*)-*N*-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-*N*-metil-2-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-il)-piperidin-1-il]-2-fenil-acetamida en forma de hidrocloreuro. Se obtienen 7,5 g de cristales de color beige claro.

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7,88 - 7,55 (8H, m); 5,47; 5,28 (1H, 2s); 4,24 (2H, t, J = 5,8 Hz); 4,13 (1H, m); 4,06 - 2,69 (6H, m); 3,04 (4H, m); 3,00; 2,89 (3H, 2s); 2,34 - 1,71 (6H, m). La mayoría de las señales se separan en virtud de la rotación de amida.

Valor rotatorio [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 36,7° (c = 1, metanol)

De manera análoga se pueden preparar los Ejemplos 3 a 10.



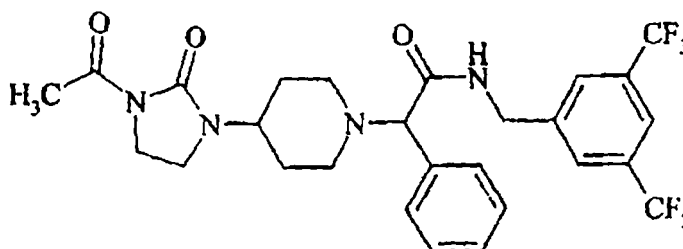
Ejemplo	R <sup>1</sup> -X-	R <sup>2</sup> -	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
3		-O-CH <sub>2</sub> -C=O-	H	H
4		-N(CH <sub>3</sub> )-C=O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H
5		-N(CH <sub>3</sub> )-C=O-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	H	H
6		-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H
7	fenil-NH-	H-	H	H
8	4-metoxi-fenil-NH-	H-	H	H
9		-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-O-CH <sub>2</sub> -O-	
10	metil-NH-	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-	

B. Resultados de la investigación de compuestos de acuerdo con la invención

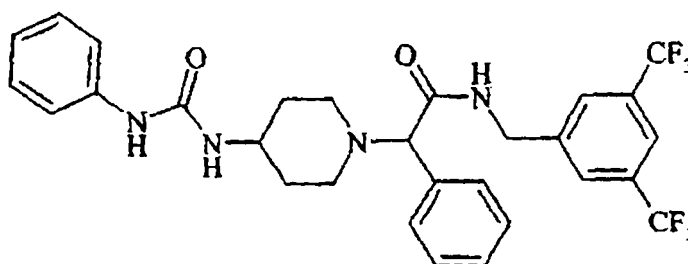
La afinidad por el receptor de NK<sub>1</sub> (receptor de sustancia P) se determina en células de linfoblastoma (IM-9) humanas con receptores de NK<sub>1</sub> clonados, midiéndose el desplazamiento de sustancia P marcada con <sup>125</sup>I. Los valores K<sub>i</sub>, así obtenidos, muestran la actividad de los compuestos.

En este caso, los compuestos de acuerdo con la invención se compararon con los compuestos, conocidos a partir de la solicitud de patente internacional WO 96/32386, de las fórmulas:

**B-6**



**B-7**



Estos compuestos corresponden a los compuestos de los Ejemplos 6 y 7, en donde el grupo 2-bis-trifluorometilfenil-etilo fue reemplazado por un grupo bis-trifluorometilbencilo.

## ES 2 289 000 T3

Los resultados están recogidos en la Tabla I

Ejemplo n°	K <sub>f</sub> [nM]
1	0,7
2	1,7
3	0,7
4	0,6
5	0,6
6	3,5
B-6	165,0
7	0,8
B-7	432,0

### C. Formulaciones de compuestos de acuerdo con la invención

#### Solución para inyección

200 mg de sustancia activa\*  
 1,2 mg de dihidrógenofosfato monopotásico =  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  )  
 0,2 mg de hidrógenofosfato disódico =  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  )(tampón)  
 94 mg de cloruro de sodio ) (isotonificante)  
 ó  
 520 mg de glucosa )  
 4 mg de albúmina (protección con proteasa)  
 c.s. de lejía de sosa )  
 c.s. de ácido clorhídrico ) a pH 6  
 hasta 10 ml de agua para fines de inyección

#### Solución para inyección

200 mg de sustancia activa\*  
 94 mg de cloruro de sodio  
 ó  
 520 mg de glucosa  
 4 mg de albúmina  
 c.s. de lejía de sosa )  
 c.s. de ácido clorhídrico ) a pH 9  
 hasta 10 ml de agua para fines de inyección

## ES 2 289 000 T3

### Liofilizado

200 mg de sustancia activa

520 mg de manita (isotonificante/formador de la estructura)

4 mg de albúmina

Disolvente 1 para el liofilizado

10 mi de agua para fines de inyección

Disolvente 2 para el liofilizado

20 mg de Polysorbat®80 = Tween®80  
(sustancia tensioactiva)

10 mi de agua para fines de inyección

\* sustancia activa: compuesto de acuerdo con la invención, por ejemplo uno de los Ejemplos 1 a 8

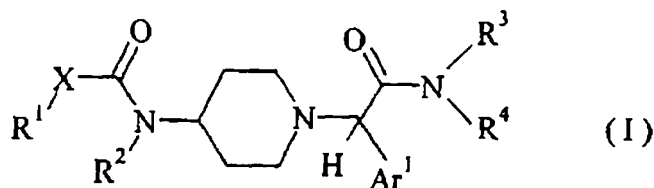
Dosis para el hombre 67 kg: 1 a 500 mg.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I

5

10



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

15

en donde

R<sup>1</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o Ar<sup>2</sup>,

20

R<sup>2</sup> significa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-metilo, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados conjuntamente, significan un grupo alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-diilo, eventualmente sustituido con uno o dos grupos oxo (=O),

25

X significa O o NR<sup>5</sup>,

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup>, en cada caso independientemente uno de otro, representan fenilo no sustituido o fenilo, sustituido 1 a 5 veces, con halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> u -OCH<sub>2</sub>O-;

30

R<sup>3</sup> representa 2-fenil-etilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes, independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -OH o fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

40

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde Ar<sup>1</sup> es fenilo no sustituido ó 2,3-metilendioxfenilo.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>3</sup> representa 2-feniletilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes, en cada caso independientemente uno de otro, se eligen del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi.

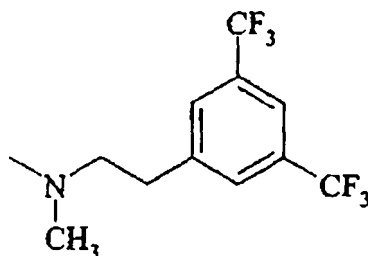
45

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>3</sup> es 2-(3, 5-bis-trifluorometilfenil)-etilo.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el grupo -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> es

50

55



60

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

R<sup>1</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-fenilo,

65

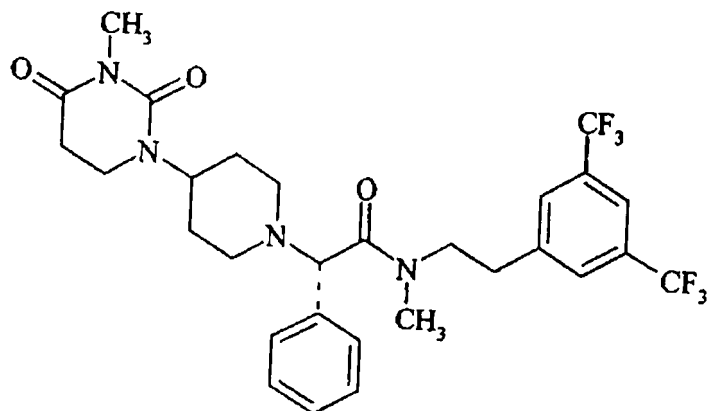
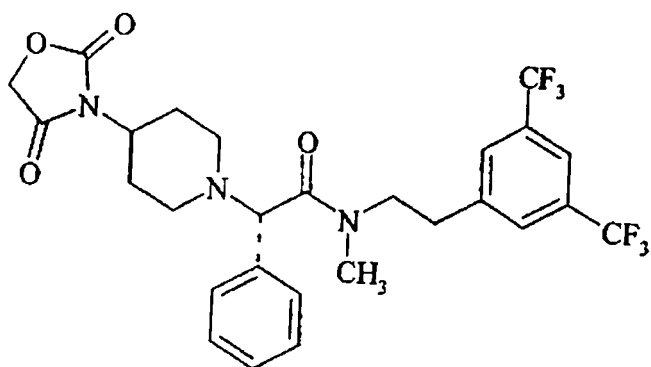
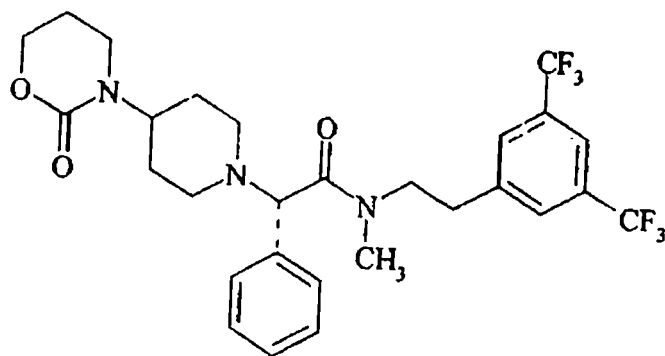
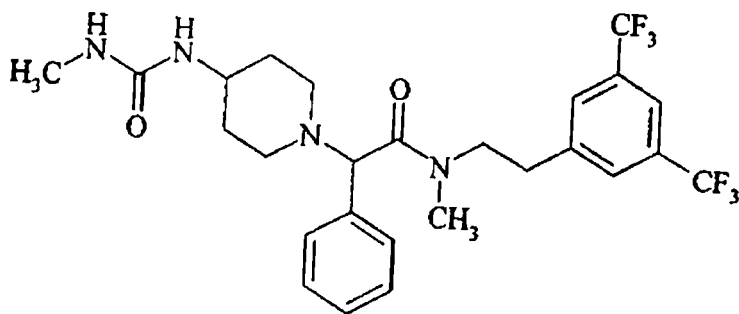
X representa NH, y

R representa un átomo de hidrogeno.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados conjuntamente, significan un grupo etilen-1,2-diilo, 1-oxoetilen-1,2-diilo, propilen-1,3-diilo, 1-oxopropilen-1,3-diilo ó 1-oxobutilen-1,3-diilo, y X representa O, NH o NCH<sub>3</sub>.

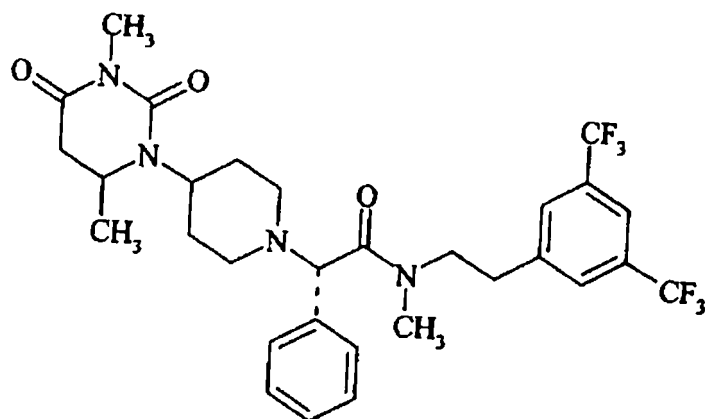
9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, elegido de los compuestos de las fórmulas



5

10

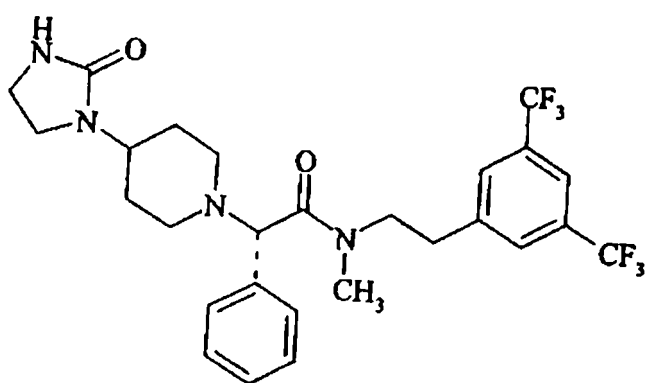
15



20

25

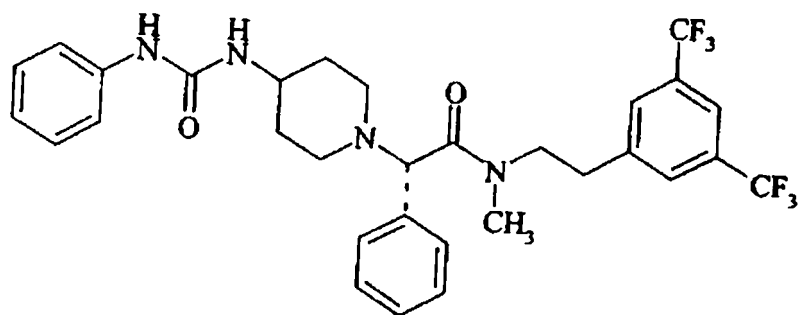
30



35

40

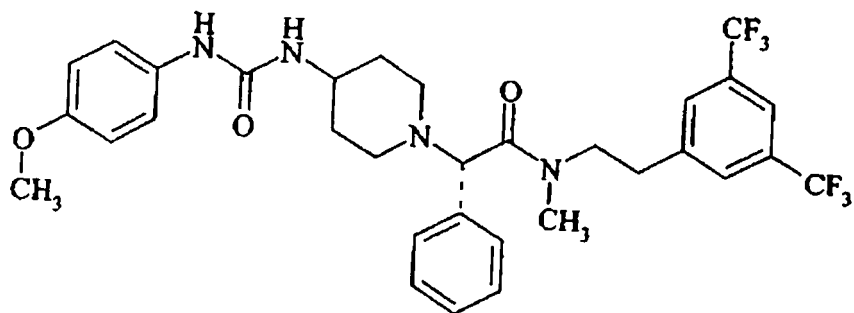
45



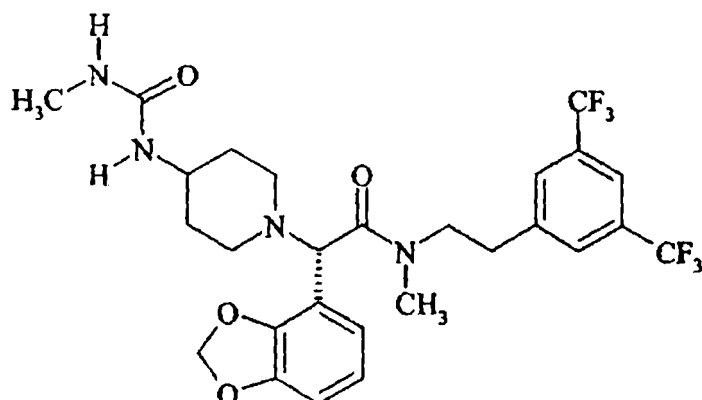
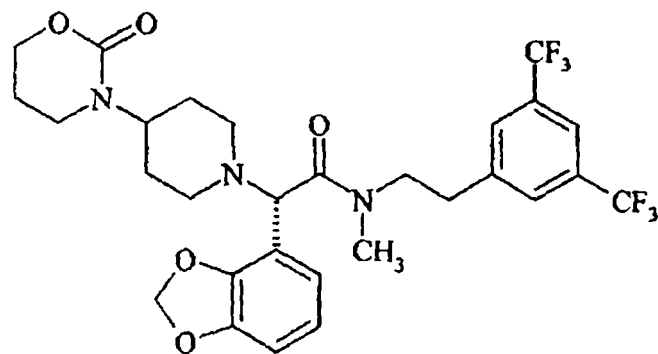
50

55

60

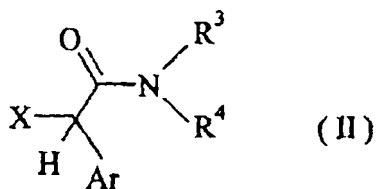


65



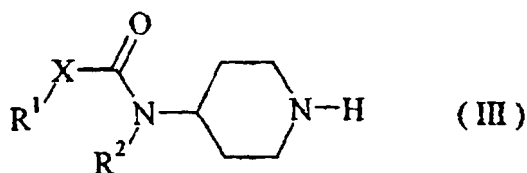
10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como medicamento.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque una amida de la fórmula II



en donde Ar<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9 e Y significa un grupo lábil adecuado,

se hace reaccionar en un disolvente inerte, eventualmente en presencia de una base con una piperidina de la fórmula general III



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9.

12. Preparado farmacéutico que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 y soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un preparado farmacéutico para la terapia de y la prevención frente a enfermedades inducidas por neuroquinina.