



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 065**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02782881 .3**
86 Fecha de presentación : **10.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1438304**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

54 Título: **Nuevos derivados de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina sustituida y su uso como agonistas selectivos de opioides δ no péptidos.**

30 Prioridad: **15.10.2001 EP 01203926**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Janssens, F.E.;**
Leenaerts, J.E.;
Fernández-Gadea, Francisco Javier;
Gómez-Sánchez, Antonio y
Meert, Theo, Frans

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

ES 2 278 065 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

Nuevos derivados de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina sustituida y su uso como agonistas selectivos de opioides δ no péptidos.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina, procedimientos para su preparación y su uso en medicina, en particular como agonistas selectivos de opioides δ no péptidos.

La presencia de al menos tres poblaciones de receptores de opioides (comúnmente conocidos como receptores μ , delta (δ) y kappa (κ)) está actualmente bien establecida y documentada, y estas tres poblaciones parece que están presentes en el sistema nervioso central y periférico de muchas especies, incluido el hombre (Lord J. A. H. y otros, Nature, 1977, 267, 495).

La modulación de uno o más de estos subtipos de receptores de opioides puede conducir a una diversidad de efectos observados en modelos de animales, dando lugar a perfiles farmacológicos únicos para cada receptor. Por ejemplo, los agonistas δ parece que ejercen un efecto analgésico (tanto espinal como supraespinal) en diferentes estados de dolor en ratones, ratas, roedores, primates e incluso en el hombre (Moulin y otros, Pain, 1985, 23, 213), aumentan la liberación de la hormona del crecimiento e inhiben la liberación de dopamina, mientras que los antagonistas δ no tienen ningún efecto analgésico y disminuyen la liberación de la hormona del crecimiento (Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, McGraw-Hill, 1996, 525).

Algunos experimentos sugieren también que los analgésicos δ pueden carecer de los efectos secundarios habituales asociados con la activación de receptores μ y κ (Galligan y otros, J. Pharm. Exp. Ther., 1984, 229, 641).

Los modelos en animales han demostrado también que los agonistas de receptores de opioides δ pueden ejercer un efecto directo sobre el tracto gastrointestinal (por ejemplo, un efecto antidiarreico) y el tracto respiratorio (por ejemplo, un efecto estimulador sobre la actividad respiratoria). Además de ello, se ha mostrado que los agonistas de receptores de opioides δ pueden desempeñar una función sinérgica en una diversidad de efectos farmacológicos. De hecho, modulan positivamente la antinocicepción central y la actividad antitusiva de los agonistas μ , dando lugar a un régimen de dosis disminuidas que retrasa los efectos secundarios indeseados asociados a estos fármacos narcóticos. De forma interesante, la actividad inmunoestimuladora de algunos agonistas de receptores de opioides δ pueden ser de utilidad en el desarrollo de estrategias terapéuticas para trastornos de deficiencia inmune en el hombre (Dondio y otros, "Review: Non-peptide δ -opioid agonists and antagonists", Exp. Opin. Ther. Patents, 1997, 10, 1075).

Considerando su importante utilidad farmacológica, hay una necesidad de agonistas de receptores de opioides δ que sean selectivos tanto en su acción como agonistas (mostrando una acción antagonista débil o nula) como para el receptor δ (mostrando una preferencia débil o nula por el subtipo de receptores de opioides μ o κ). Además de ello estos agonistas de receptores de opioides δ no deben ser de naturaleza péptida ya que estos compuestos son inestables para una administración por vías sistémicas.

Los agonistas de receptores de opioides δ no péptidos actualmente conocidos comprenden indolo- y benzofuranomorfina (documento US-5354863 (1994) de Searle & Co, documento WO-9531464 (1995) de Astra AB), octahidroisoquinolinas (por ejemplo, TAN-67 de la empresa Toray Inc., publicada en los documentos JP-4275288 (1992) y WO-9710216 (1997) por Smithkline Beecham SPA), derivados de piperazina (por ejemplo, BW373U86 y SNC 80 de la entidad The Wellcome Foundation, publicados en el documento WO-9315062 (1993)), pirrolooctahidroisoquinolinas (documento WO-9504734 (1995) de la empresa Smithkline Beecham SPA), derivados de etilamina (documento WO-9622276 (1996) de la empresa Nippon Shinyaku Co. Ltd.), triazaespirodecanonas (documento WO 0146192 (2001) de la empresa Meiji Seika Kaisha Ltd.) y derivados amino-sustituidos (documento EP-864559 (1998) por la empresa Gruenthal GmbH).

Los documentos WO-9828270 (1998) y WO-9828275 (1998) de la empresa Astra AB describen derivados de piperidina con actividad analgésica. Estos compuestos no están estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente invención.

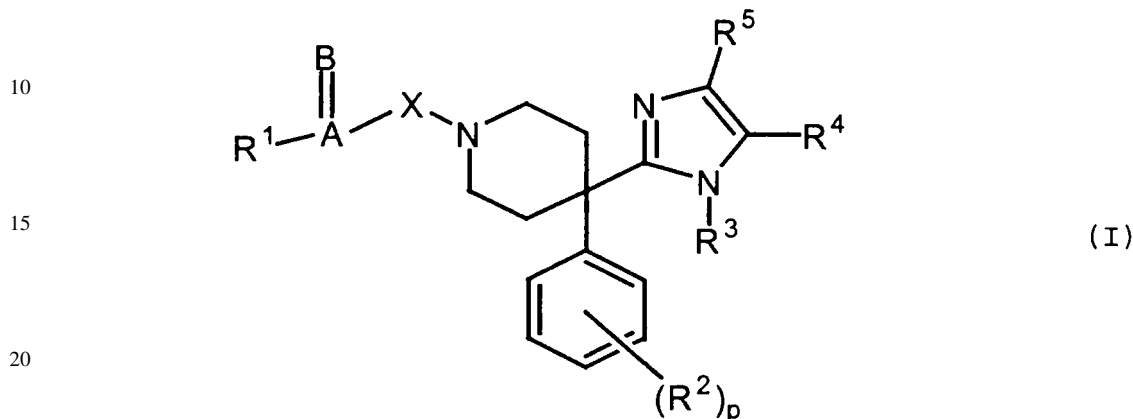
El documento EP 1038872 A1 (2000) de la empresa Pfizer Products Inc. describe ciertos derivados 4-fenil-4-heteroarilpiperidina como ligandos de receptores de opioides. Estos compuestos difieren estructuralmente de los de la presente solicitud, entre otras cosas, en la naturaleza de la sustitución del átomo de nitrógeno de piperidinilo, que carece de la sustitución bivalente de radicales con enlaces π .

En el documento WO 00/37470 (2000) de la empresa Janssen Pharmaceutica N. V. se describe de forma general una trayectoria para la síntesis de espiro-compuestos antihistamínicos usando algunos compuestos según la invención. Sin embargo, estos compuestos no han sido ilustrados en la solicitud de la técnica anterior ni hay ninguna sugerencia de que puedan tener propiedades agonistas de receptores opioides δ .

Es el objeto de la presente invención proporcionar una nueva clase de agonistas altamente selectivos de receptores de opioides δ , basados en un resto de piperidina. Es otro objeto de la presente invención proporcionar agonistas de receptores de opioides δ útiles como analgésicos que tienen efectos secundarios reducidos. Es un objeto adicional

de la presente invención proporcionar agonistas de receptores de opioides δ activos para enfermedades mediadas por receptores de opioides δ .

La presente invención se refiere a nuevos derivados sustituidos de 4-fenil-4-[1H-imidazol-2-il]-piperidina según la
 5 Fórmula general (I)



25 sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas N-óxidos, en la cual:

A=B es un radical divalente de enlaces κ ;

30 X es un enlace covalente, $-\text{CH}_2-$ o CH_2CH_2- ;

R^1 es hidrógeno, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio o NR^9R^{10} en que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo o alquiloxicarbonilalquilo; o A=B y R^1 forman conjuntamente un radical carbocíclico o heterocíclico, semi-aromático o aromático opcionalmente sustituido Het^2 o Het^3 ;

40 R^2 es hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, tio o alquiltio;

R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alqueno, Ar-carbonilo, Het, Het-alquilo, Het-alqueno o Het-carbonilo;

45 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, halo o hidroxialquilo;

p es un número entero igual a cero 1,2 ó 3.

50 En el contexto de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado cíclico saturado (cicloalquilo) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con amino, nitro, tio, hidroxilo, oxo, ciano, formilo o carboxi. Preferentemente, alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

En el contexto de esta solicitud, alqueno es un radical alquilo como se definió anteriormente que tiene uno o más enlaces dobles. Preferentemente, alqueno es etenilo y propenilo.

60 En el contexto de esta solicitud, Ar es un homociclo seleccionado entre el grupo de fenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo de hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, polihaloalquiloxi, halo, ciano, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, fenilalquilo, fenilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, tio, alquiltio o $\text{SO}_2\text{-CH}_3$. Preferentemente, Ar es naftilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, metiloxi, etiloxi, feniloxi, trihalometiloxi, halo, metilo, trifluorometilo, cloroformilo, carboxi, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilo, nitro, metiltio, trifluorometiloxi o SO_2 -alquilo C_{1-3} .

ES 2 278 065 T3

En el contexto de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de flúor, cloro, bromo y yodo y polihaloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, de los que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo. Preferentemente, halo es bromo, flúor o cloro y, preferentemente, polihaloalquilo es trifluorometilo.

En el contexto de esta solicitud, Het es un radical heterocíclico seleccionado entre el grupo de Het¹, Het² y Het³. Het¹ es un radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado entre el grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidinilo, dioxilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y tetrahidrofurilo. Het² es un radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado entre el grupo de 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo y pirrazolinilo. Het³ es un radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado entre el grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo; y cada radical es un radical heterocíclico monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono y/o un heteroátomo con halo, hidroxilo, alquilo, Ar, Ar-alquilo o piridinilo.

Un grupo interesante de compuestos son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que A=B se selecciona entre el grupo de C=O, C=N-R⁶ en que R⁶ es hidrógeno o ciano, C=S, S=O, SO₂ y C=CR⁷R⁸ en que R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, nitro o alquilo.

Otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que R¹ se selecciona entre el punto de alquilo, Ar-alquilo, alquilo, polyhaloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazinilo, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidinilo y NR⁹R¹⁰ en que R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo o alquiloalquilo.

Otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que A=B y R¹ forman conjuntamente un radical seleccionado entre el grupo de Het² y Het³. Más preferentemente, A=B y R¹ forman conjuntamente un radical seleccionado entre el grupo benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo y pirimidinilo.

Todavía, otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que X es un enlace covalente o un resto -CH₂. Preferentemente, X es un enlace covalente.

Todavía, otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que R² es alquilo o halo.

Todavía, otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que R³ se selecciona entre el grupo de fenilalquilo y naftilo, cada uno independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo de halo, alquiloalquilo, hidroxilo, alquilo y dialquilaminocarbonilo.

Cuando R³ es alquilo entonces preferentemente el alquilo es ciclohexilmetilo.

Todavía, otro grupo interesante de compuesto son los compuestos según la Fórmula (I), sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, en las que A=B es C=O o SO₂, R¹ es alquilo, alquiloalquilo, Ar o NR⁹R¹⁰, en que R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno o Ar; o A=B y R¹ forman conjuntamente un radical benzoxazolilo; p es cero, R³ es bencilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo o alquiloalquilo y R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

Más específicamente, los siguientes compuestos son los compuestos más preferidos:

- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;
- 1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina,

ES 2 278 065 T3

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[[4-(metoxicarbonil)-fenil]metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

5 1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

10 4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[1-[4-(etoxicarbonil) fenil]etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

15 N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinosulfonamida; y

ácido [4-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidin-1-il]-acético.

20 Se define que las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sales por adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos según la Fórmula (I) son capaces de formar. Dichas sales por adición de sales deben ser obtenidas tratando la forma básica de los compuestos según la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido halohídrico en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxilacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido metanolsulfónico, ácido etano sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cicláxico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

30 Los compuestos de Fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden ser convertidos también en sus formas de sales por adición de bases no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina y sales con aminoácidos, por ejemplo, arginina y licina.

35 Inversamente, dichas formas de sales por adición de ácidos o bases pueden ser convertidas en las formas libres mediante tratamiento con una base o ácido apropiado.

40 La expresión “sal por adición” como se usa en el contexto de esta solicitud también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos según la Fórmula (I), así como sus sales. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

45 La expresión “formas de isómeros esteroquímicos”, como se usa en la presente memoria define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique lo contrario, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas de isómeros esteroquímicos, y dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, más en particular los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o tras. Las formas de isómeros esteroquímicos de los compuestos de Fórmula (I) están destinadas obviamente a estar incluidas dentro del alcance de esta invención.

50 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura de CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, es asignado un descriptor R o S (basado en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*, R*] o [R*, S*], en los que R* es especificado siempre como el centro de referencia y [R*, R*] indica centros con la misma quiralidad y [R*, S*] indica centros de quiralidad distinta. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estérico sería especificado como S-[R*, S*]. Si se usan “ α ” y “ β ”: la posición del sustituyente de prioridad más elevada en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene la numeración más baja, está siempre arbitrariamente en la posición “ α ” del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de prioridad más elevada en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos relativo a la posición del sustituyente de prioridad más elevada en el átomo de referencia es denominada “ α ”, si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o “ β ”, si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

65 Se aprecia que el átomo de carbono sustituido en la posición 4 del resto de piperidinilo es un átomo aquiral; por lo tanto, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener solamente al menos un centro estereogénico en su estructura debido a un sustituyente quiral R¹, R², R³, R⁴, o R⁵.

ES 2 278 065 T3

Las formas tautómeras de los compuestos de Fórmula (I) está previsto que comprendan los compuestos de Fórmula (I) en los que, por ejemplo, es convertido en un grupo ceto (tautomerismo ceto-enol).

5 Las formas de N-óxido de los compuestos según la Fórmula (I) está previsto que comprendan los compuestos de Fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno so oxidados en el denominado N-óxido particularmente los N-óxidos en los que el átomo de nitrógeno del resto de piperidina y/o el resto de imidazol está oxidado.

10 Los compuestos de Fórmula (I) preparado en los procedimientos descritos con posterioridad pueden ser sintetizados en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados uno de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos conocidos de Fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas diastereómeras mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereómeras son posteriormente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados a partir de las mismas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) incluye una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. 15 Dichas formas de isómeros estereoquímicos puros pueden derivar también de las correspondientes formas de isómeros estereoquímicos puros de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sinterizado mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearan ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros. 20

Los compuestos según la invención se han mostrado sorprendentemente útiles en terapia especialmente para el tratamiento de diversos estados de dolor como en el dolor mediado particularmente de forma central, dolor mediado de forma periférica, dolor estructurado o relacionado con una lección de tejidos blandos, dolor relacionado con enfermedades progresivas, dolor neuropático y dolor agudo como el provocado por una lesión aguda, trauma o cirugía y 25 dolor crónico como el provocado por estados neuropáticos, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor posteriores a apoplejía y dolores de cabeza combinados o migraña.

Los compuestos según la invención pueden ser útiles también para el tratamiento de artritis, soriasis, asma, enfermedad de inflamación intestinal, trastorno de la función respiratoria, diarrea funcional, dispepsia e incontinencia no 30 ulcerogénicas. Este uso a sido documentado también en el documento WO/9852929 (Pfizer Ltd, 1998).

La presencia de receptores de opioide delta en el colon humano ha sido demostrada también mediante estudios de unión a radioligandos y autorradiográficos. La mayor densidad de unión (80-90%) ha sido localizada en las neuronas del plexo miéntrico situado entre las capas de músculos lisos circulares y longitudinales, con una baja densidad de receptores colocados en las capas de músculos lisos. En estudios funcionales, los agonistas de opioides delta pueden 35 inhibir la neurotransmisión excitatoria colinérgica y no colinérgica en el colon humano. Basándose en estas observaciones, los agonistas de receptores de opioides delta seria de esperar que inhiban la movilidad colónica en el hombre. Se ha mostrado también que el agonista selectivo de opioides delta de actuación periférica UK-321130 exhibía una potente inhibición relacionada con la dosis de la movilidad colónica en modelos pre-clínicos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son reivindicados también para el tratamiento del síndrome de irritación intestinal (IBS). 40

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se definió con anterioridad, sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, para ser usados como un medicamento. 45

Estudios de transducción de señales de receptores y neurotransmisores *in vitro* pueden ser usados para evaluar las actividades de agonistas de receptores de opioides delta, mu y kappa, como se describe en detalle en esta solicitud.

50 La invención se refiere también a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Los compuestos según la invención pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compues- 55 to particular, opcionalmente en forma de sal por adición, como el ingrediente activo, es combinada en mezcladura íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en articular, para una administración por inyección parenteral o infusión. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones, pueden ser empleados cualesquiera medios farmacéuticos habituales. Para composiciones parenterales el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, pueden ser preparadas soluciones inyectables, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden ser preparadas también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. También están incluidas 65 preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones en forma líquida.

ES 2 278 065 T3

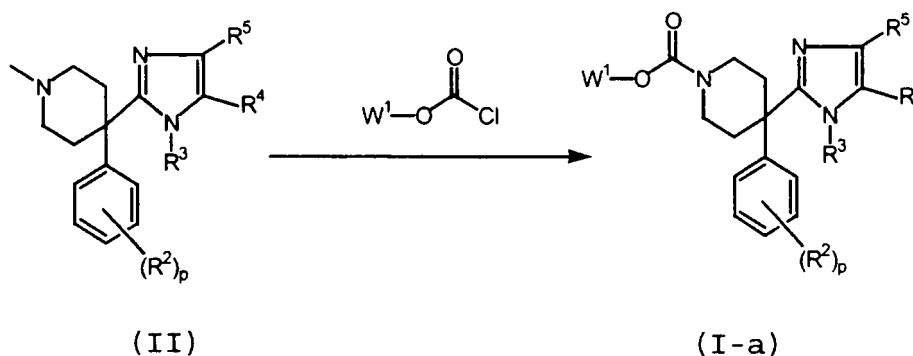
Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente de 0,05 a 99% en peso, más preferentemente de 0,1 a 70% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferentemente de 30 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que todos los porcentajes están basados en la composición total.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros diversos ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un agente estabilizante, un agente tamponante, un agente emulsionante, un agente reductor de la viscosidad, un tensioactivo o un conservante. Adicionalmente, la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de Fórmula (I), sus sales por adición ante ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas de N-óxido, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de diversos estados de dolor como, en particular, dolor centralmente mediado, dolor mediado de forma periférica, dolor estructural o relacionado con lesiones de tejidos blandos, dolor relacionado con enfermedades progresivas, dolor neuropático y dolor agudo como el provocado por una lesión aguda, trauma o cirugía y dolor crónicos como el provocado por estados neuropáticos, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor de post-apoplejía, dolor de cabeza combinados o migraña, artritis, soriasis, asma, enfermedad de inflamación intestinal, trastorno de la función respiratoria, diarrea funcional, dispepsia no ulcerogénica y síndrome de irritación intestinal (IBS).

Los compuestos de la presente invención en forma isotópicamente marcada son útiles como un agente de diagnóstico. Por lo tanto, la presente invención se refiere también a los compuestos isotópicamente marcados, así como a un método de diagnóstico que usa los compuestos isotópicamente marcados según la presente invención.

Los compuestos según la invención pueden ser preparados generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por el experto en la técnica. En particular, los compuestos según la Fórmula (I-a) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) según el esquema de reacciones (1), una reacción que se realiza en un disolvente adecuado inerte para la reacción, como tolueno, en presencia de una base adecuada, como trietilamina. En el esquema de reacciones (1), todas las variables son definidas como en la Fórmula (I) y W^1 junto con el resto que está unido a su equivalente a R^1 ; ejemplos de W^1 son alquilo, Ar o Het. Un ejemplo de $W^1OC(=O)Cl$ es clorofórmato.

Esquema 1



Los compuestos según las formulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g) y (I-h) pueden ser preparados también haciendo reacción un compuesto intermedio de Fórmula (III) según cualquiera de las reacciones mostradas en el esquema de reacciones (2). En dichas reacciones, todas las variables son definidas como en la Fórmula (I) y W^1 junto con el resto al que está unido es igual R^1 ; ejemplos de W^1 son alquilo, Ar o Het.

La reacción (a) se realiza en un disolvente adecuado tal como dicloroetano y usando BOC_2O . La reacción se lleva a cabo convenientemente durante varias horas bajo reflujo.

La reacción (b) se realiza en un disolvente adecuado como THF. La reacción se lleva a cabo convenientemente 1 hora a varias horas a temperatura ambiente.

La reacción (c) se realiza en un disolvente adecuado como diclorometano en presencia de una base adecuada como Et_3N a temperatura ambiente durante 1 hora.

La reacción (d) se realiza en un disolvente adecuado como THF o DMF temperatura ambiente durante varias horas sin necesidad de una base.

ES 2 278 065 T3

La reacción (e) se realiza en acetona a reflujo o en DMF en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio y se puede llevar a cabo convenientemente a 80°C.

5 La reacción (f) se realiza en un disolvente adecuado como diclorometano en presencia de una base adecuada como trietilamina y a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 a 120 minutos.

La reacción (g) se realiza en un disolvente adecuado como acetonitrilo bajo reflujo durante 24 horas.

10 La reacción (h) se realiza bajo condiciones diferentes dependiendo de R¹, por ejemplo, cuando R¹ = CF₃ la reacción se realiza en presencia de trietilamina en diclorometano a -78°C durante 1 hora. Para R¹ = NH₂, la reacción se realiza en dioxano durante 12 horas a temperatura ambiente. Para R¹ = CH₃ la reacción se realiza en diclorometano a temperatura ambiente durante 3 horas en presencia de trietilamina.

15 La reacción (i) se realiza se realiza en un disolvente adecuado como isopropanol a temperatura de reflujo durante 12-36 horas.

La reacción (j) se realiza se realiza en un disolvente adecuado como acetonitrilo a temperatura de reflujo durante 24 horas.

20

(Esquema pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

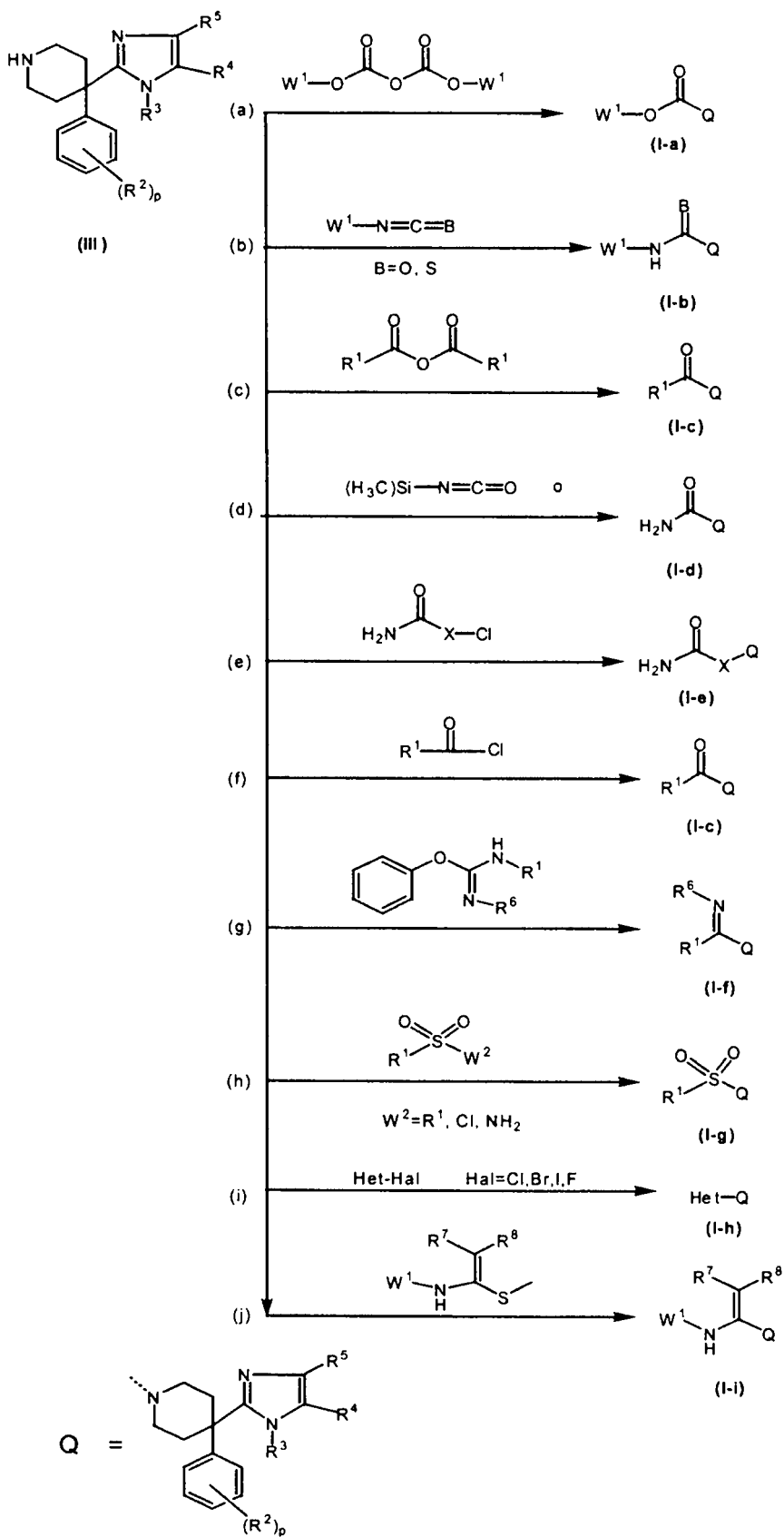
50

55

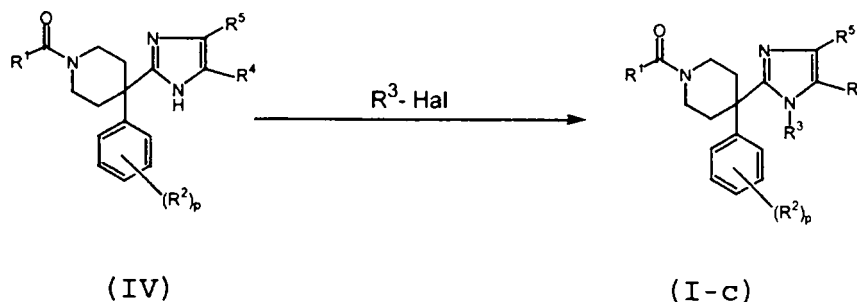
60

65

Esquema 2



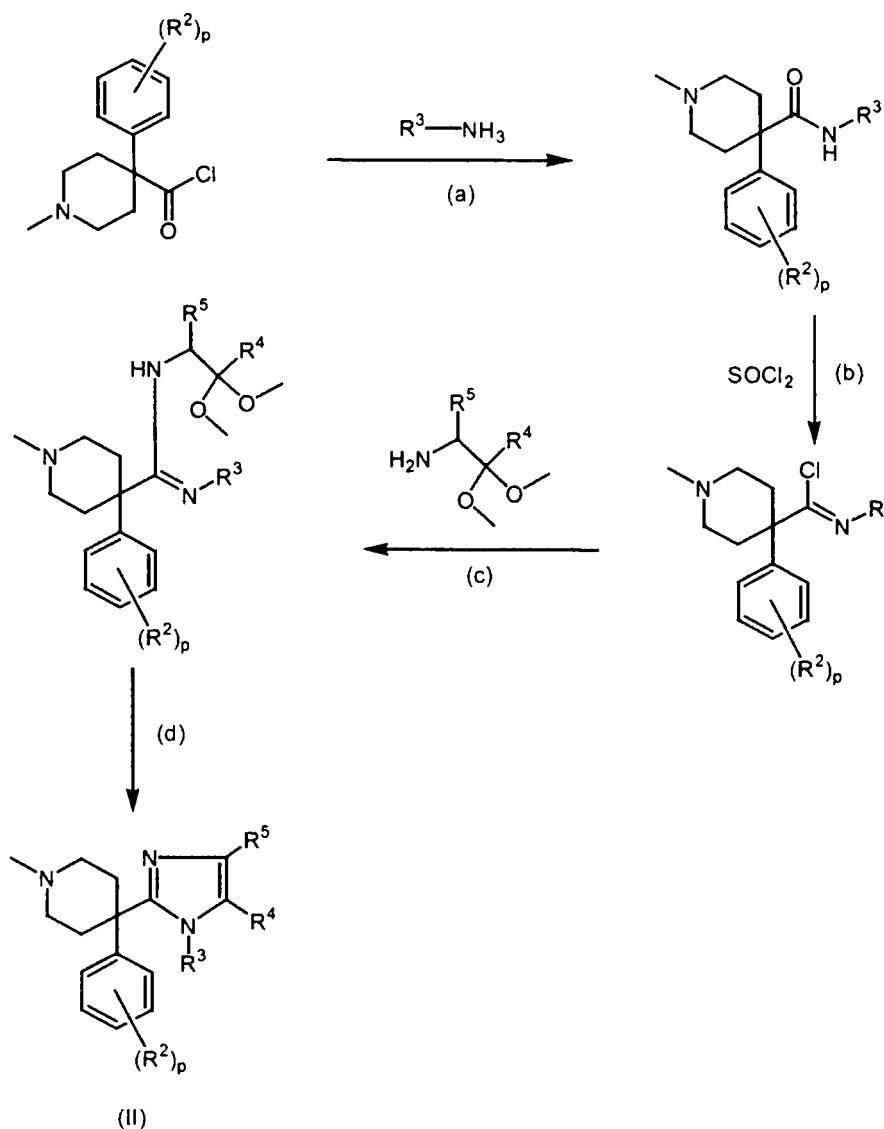
Los compuestos según las Fórmulas (I-c) también pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IV) con un haluro. En dicha reacción todas las variables se definen como en la Fórmula (I). La reacción se realiza con un base como NaH (60% en aceite mineral) y en un disolvente inerte para la reacción de DMF o THF.



El material de partida y los compuestos intermedios según las Fórmulas (II), (III) y (IV) son compuestos que están disponibles comercialmente o pueden ser preparados según procedimientos convencionales de reacciones generalmente conocidos en la técnica.

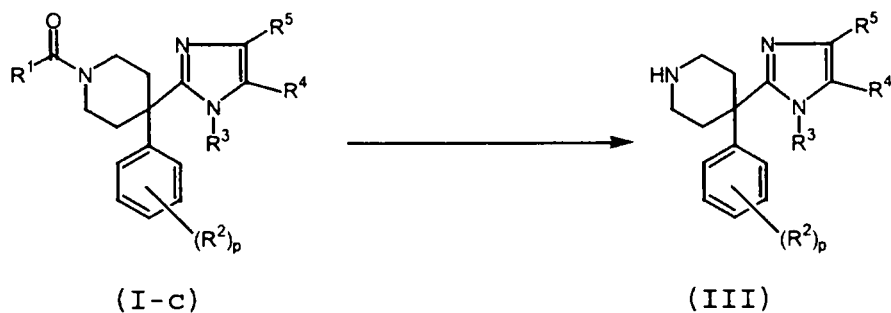
Los compuestos intermedios de Fórmula (II) pueden ser preparados según el siguiente esquema de reacciones (4), en que el todas las variables se definen como en la Fórmula (I):

Esquema 4



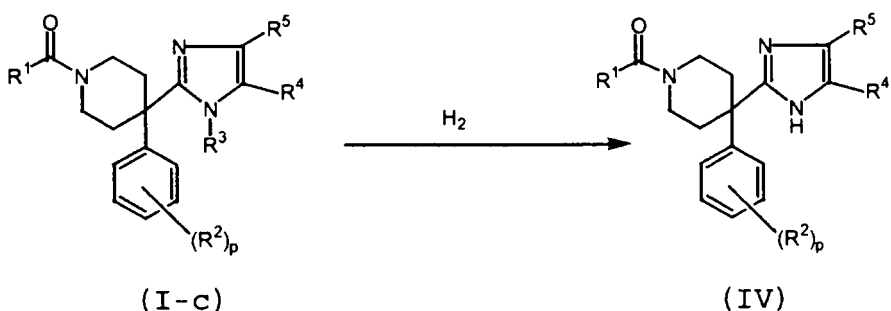
El esquema de reacciones 4 comprende la etapa (a) en el que un cloruro de acilo del tipo mostrado se hace reaccionar con una amina primaria sustituida, por ejemplo, bencilamina, en la presencia de una base adecuada, como Et₃N y en un disolvente adecuado inerte para la reacción, como diclorometano. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente. En una siguiente etapa (b), el aducto obtenido en la etapa (a) se lleva a reflujo con SOCl₂, después de lo cual el producto obtenido se hace reaccionar con 2,2-dimetoxietilamina apropiadamente sustituida en un disolvente inerte para la reacción, como DMF, por ejemplo a temperatura ambiente (etapa c). En la etapa (d) el aducto obtenido en la etapa (c) es ciclado en HC para obtener el resto de imidazolilo sustituido.

Los compuestos intermedios de Fórmula (III) pueden ser preparados a partir de compuestos según la Fórmula (I-c) reduciendo selectivamente el resto de alquilo carbonilo del resto de piperidinilo según la siguiente reacción:



La reacción se realiza en presencia de una base adecuada, como KOH, en un disolvente adecuado inerte para la reacción, como 2-propanol, y a la temperatura de reflujo.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (IV) pueden ser preparados hidrogenando compuestos según la Fórmula (I-c) según la siguiente reacción:



en la que todas las variables son como se definieron en la Fórmula (I). La reacción se realiza en presencia de un catalizador, como Pd/C (10%) en metanol a temperatura moderadamente elevada.

Es evidente que en lo que antecede y en las siguientes reacciones, los productos de reacción pueden ser aislados del medio de reacción y, si es necesario, pueden ser purificados adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica, como extracción, cristalización y cromatografía. Es evidente adicionalmente que los productos de las reacciones que existen en más de una forma enantiómera, pueden ser aislados de sus mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa como HPLC.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla.

Parte experimental

En algunos compuestos, la configuración estereoquímica absoluta de (o de los) átomo(s) de carbono estereogénico(s) en la misma no fue experimentalmente determinada. En esos casos, la forma de isómero estereoquímico que se aisló en primer lugar es indicada como "A" y la segunda como "B", sin más referencias a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isómeras "A" y "B" pueden ser caracterizadas de forma intercambiable por un experto en la técnica usando métodos conocidos en la técnica como, por ejemplo, difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe en detalle con posterioridad.

En lo que sigue "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "THF" se define como tetrahidrofurano y "DIPE" se define como diisopropil-eter.

ES 2 278 065 T3

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

- 5 Se añadió por partes cloruro de 1-Metil-4-fenil-4-piperidinocarbonilo (0,49 mole) a temperatura ambiente a una mezcla en agitación de bencenometanamina (0,49 mole) y N,N-dietiletanamina (1,223 mole) en CH₂Cl₂ (2500 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron K₂CO₃ (150 g) y H₂O. La mezcla se agitó y se separó en sus capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 144 g (95%) de 1-metil-4-fenil-N-(fenilmetil)-4-piperidinocarboxamida (compuesto intermedio 1).

Ejemplo A2

- 15 Una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,47 mole) en SOCl₂ (750 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó. Se añadió tolueno 2 veces y se evaporó de nuevo. Rendimiento: 190 g (100%) de hidrocloruro de N-[cloro(1-metil-4-fenil-4-piperidinil)metileno]-bencenometanamida (compuesto intermedio 2).

Ejemplo A3

- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,47 mole) en DMF (750 ml) se enfrió en un baño con hielo. Se añadió gota a gota 2,2-dimetoxietanamina (0,54 mole) disuelta en DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 210 g (100%) de dihidrocloruro de N-(2,2-dimetoxietil)-1-metil-4-fenil-N'-(fenilmetil)-4-piperidinocarboximidamida (compuesto intermedio 3).

Ejemplo A4

- 25 Una mezcla de compuesto intermedio 3 (0,47 mole) en HCl 6N (1500 ml) se agitó hasta que se formó una solución turbia, seguidamente se lavó con CH₂Cl₂ (900 ml), se agitó a 80°C durante 1 hora, se enfrió, se alcalinizó con una solución al 50% de NaOH y extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 38,3 g (25%) de 1-metil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]piperidina (compuesto intermedio 4).

Ejemplo A5

- 35 Una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,089 mole) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C con 10% Pd/C (3 g) como catalizador. Después de absorber el hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 23,89 g (90%) de 4-fenil-4-(1H-imidazol-2-il)-1-piperidinocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 5).

Ejemplo A6

- 45 Una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,026 mole) y KOH (0,26 mole) en 2-propanol (150 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 10 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 9,4 g de 4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]piperidina (compuesto intermedio 6).

Ejemplo A7

- 50 Reacción bajo atmósfera de N₂. Una mezcla de compuesto intermedio 5 (0,0033 mole) en DMF (5 ml) y THF (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de NaH, 60% en aceite mineral (0,004 mole) en THF (10 ml), se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió gota a gota una solución de 4-(acetiloxi) bencenometanol (0,004 mole) en THF y la mezcla de reacción resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,33 g de 4-fenil-4-[1-((4-metilcarboxi)fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinocarboxilato de etilo (compuesto intermedio 7).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

- 65 Una mezcla de compuesto intermedio 4 (0,05 mole) y N,N-dietiletanamina (0,15 mole) en tolueno (750 ml) se agitó a 100°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,25 mole) y la mezcla de reacción se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora y seguidamente se enfrió. La mezcla se vertió en una solución acuosa de K₂CO₃ (35 g de K₂CO₃). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/C₂H₅OH 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₃CN, se filtró

ES 2 278 065 T3

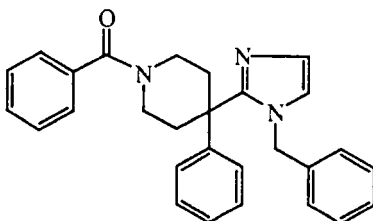
y se secó. Rendimiento: 16,7 g (86%) de 4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinocarboxilato de etilo (compuesto 1).

Ejemplo B2

5

La preparación de compuesto 2

10



15

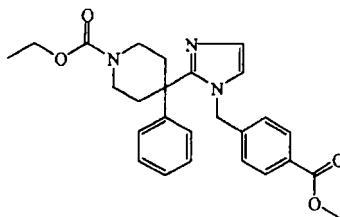
Se añadió cloruro de benzoilo (0,0023 mole) a una mezcla de compuesto intermedio 6 (0,0019 mole) y N,N-dietiletanamina (0,0024 mole) en CH_2Cl_2 (15 ml), se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se recristalizó en n-hexano, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,42 g (52%) de compuesto 2; PF 122,7°C.

25

Ejemplo B3

La preparación de compuesto 3

30



35

Reacción bajo atmósfera de N_2 . Una solución de compuesto intermedio 5 (0,0054 mole) en DMF (10 ml) y THF (10 ml) se añadió gota a gota a NaH (0,00624 mole) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se añadió gota a gota 4-(bromometil)-benzoato de metilo (0,00624 mole) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,7 g (70%) de compuesto 3; PF 149,1°C.

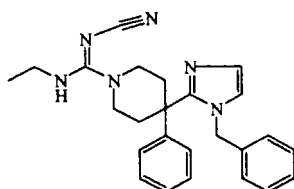
45

Ejemplo B4

50

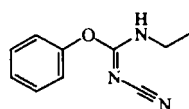
La preparación de compuesto 4

55



60

65



Una mezcla de compuesto intermedio 6 (0,0059 mole) y (0,0059 mole) en CH_3CN (70 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió agua. Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 .

ES 2 278 065 T3

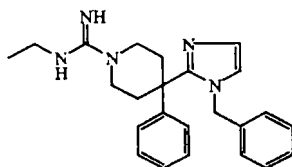
La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4 , anhidro), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se recrystalizó en CH_3CN , se filtró y seco. Rendimiento: 0,33 g de compuesto 4; PF $84,2^\circ\text{C}$.

Ejemplo B5

5

La preparación de compuesto 5

10



15

20

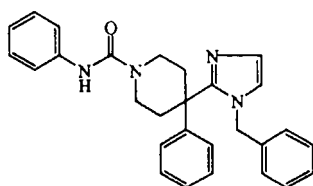
Una mezcla de compuesto 4 (0,0001 mole) en HCl 6 N (22,8 ml) se agitó y se llevo a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó y seguidamente se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4 , anhidro), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en DIPE, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,24 g (62%) de compuesto 5.

Ejemplo B6

25

La preparación de compuesto 6

30



35

40

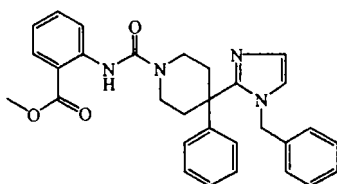
Se añadió isocianatobenceno (0,0094 mole) gota a gota a compuesto intermedio 6 (0,0094 mole) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo sólido se lavó con 2-propanona, se filtró y se secó. Rendimiento 2,7 g (68%) de compuesto 6.

Ejemplo B7

45

La preparación de compuesto 7

50



55

60

Se añadió 2-isocianatobenzoato de metilo (0,0007 mole) a compuesto intermedio 6 (0,0007 mole) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se purificó por HPLC sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,2 g (66%) de compuesto 7.

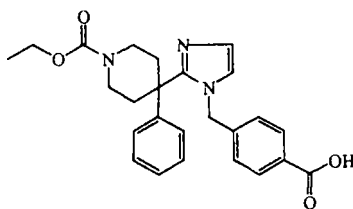
65

ES 2 278 065 T3

Ejemplo B8

a) La preparación de compuesto 8

5



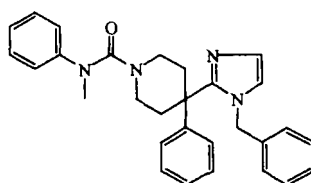
10

15 Una mezcla de compuesto 3 (0,002 mole) y LiOH (0,02 mole) en THF (11 ml) y H₂O (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se llevo a pH 6 y seguidamente se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con CH₂Cl₂. Rendimiento: 0,72 g (83%) de compuesto 8; PF 251,6°C.

20

b) La preparación de compuesto 9

25



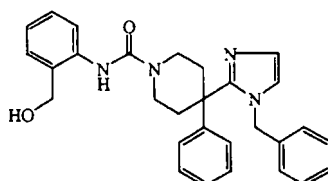
30

35 Reacción bajo atmósfera de N₂. Una solución de NaH al 60% (0,000642 mole) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de compuesto 6 (0,000642 mole) en DMF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió CH₃I (0,001284 mole) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C en un recipiente a presión PARR durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,14 g (49%) de compuesto 9.

35

c) La preparación de compuesto 10

40



45

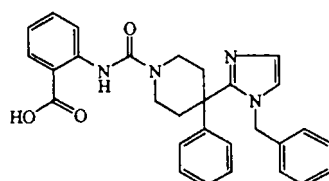
50 Se añadió gota a gota LiAlH₄ 1 M en THF (0,000444 mole) a una solución de compuesto 7 (0,000404 mole) en THF (5 ml), y se agitó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla se trató con una solución acuosa al 10% de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por CC-TLC en un dispositivo chromatotron (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₃OH/H₂O, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,020 g (10%) de compuesto 10.

50

55

d) La preparación de compuesto 11

60



65

Se añadió por partes LiOH (0,001423 mole) a una solución de compuesto 7 (0,0006469 mole) en dioxano/H₂O 1/1 (6 ml). La suspensión resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con una mezcla de EtOAc y 1-butanol. La capa orgánica se separó se secó (Na₂SO₄),

ES 2 278 065 T3

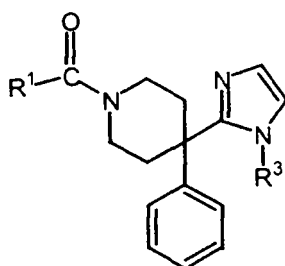
se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en HCl 1 N y seguidamente se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en Et₂O/CH₂Cl₂, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,16 g (51%) de compuesto 11.

5 Ejemplo B9

Se añadió LiOH (0,018 mole) a una mezcla de compuesto intermedio 7 (0,0018 mole) en THF (10 ml) y H₂O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua. Se añadió CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se extrajo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo sólido blanco se lavó con metanol y CH₂Cl₂ y seguidamente se secó. Rendimiento: 0,54 g 4-fenil-4-[1-(4-hidroxifenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidino-carboxilato de etilo (compuesto 12).

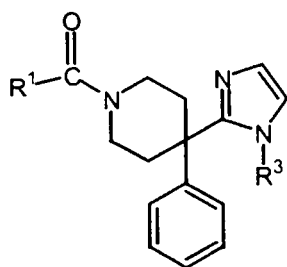
Se prepararon los siguientes compuestos como se enumera en las Tablas 1-5.

TABLA 1



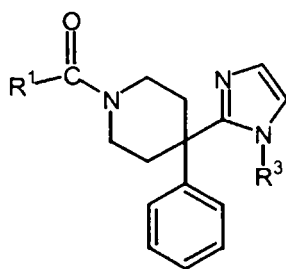
Comp. nº	Ej. nº	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fis.
110	B2	--H		
13	B1			
14	B3			PF=137
1	B1			
12	B9			

ES 2 278 065 T3



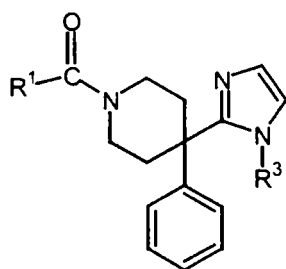
Comp. n°	Ej. n°	R1---	R3---	Prop. fis.
15	B3			
16	B3			PF=117
17	B3			PF=127
18	B3			PF=125
8	B6			PF=252
3	B3			PF=149
19	B3			
20	B3			
21	B3			
22	B3			

ES 2 278 065 T3



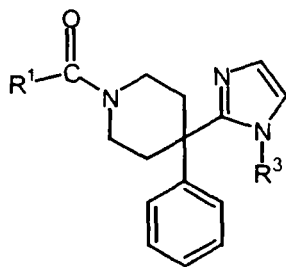
Comp. n°	Ej. n°	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fis.
23	B3			PF=199
112	B3			PF=128
24	B1			PF=130
25	B1			PF=160
26	B2			PF=133
27	B1			PF=80
28	B1			PF=215
29	B2			PF=111
30	B3			
31	B3			
32	B1			

ES 2 278 065 T3

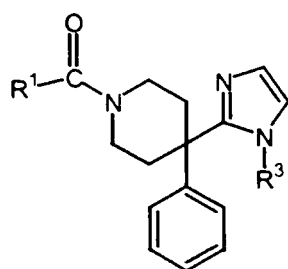


Comp. n°	Ej. n°	R1---	R3---	Prop. fis.
33	B2	CH3---		PF=183
34	B2	CH3CH2---		PF=133
35	B2	isopropilo---		PF=107
36	B2			PF=111
37	B2	terc-butilo---		PF=165
2	B2			PF=123
38	B3			
39	B3			
40	B3			
41	B3			

ES 2 278 065 T3

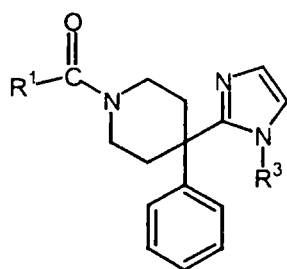


Comp. n°	Ej. n°	R1---	R3---	Prop. fis.
42	B2			PF=151
43	B2			PF=79
44	B2			PF=149
45	B2			
46	B2	NH2---		PF=208
47	B2			PF=144
48	B2			
49	B2			
50	B2			
51	B2			
6	B6			

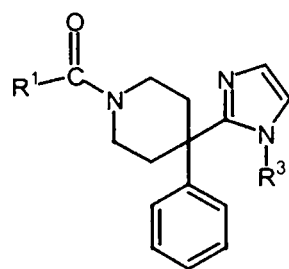


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Comp. nº	Ej. nº	R1---	R3---	Prop. fis.
52	B3			
53	B3			
54	B3			
55	B3			
56	B3			
57	B3			
58	B3			
59	B3			
60	B3			
61	B3			

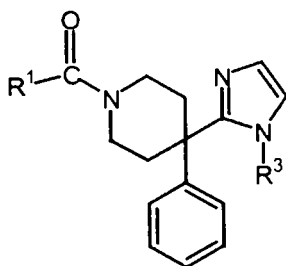


Comp. nº	Ej. nº	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fis.
62	B3			
63	B3			
64	B2			
65	B2			
66	B2			
67	B2			
68	B2			
7	B7			
69	B2			
7	B2			



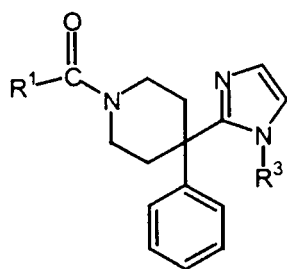
Comp. n°	Ej. n°	R1---	R3---	Prop. fis.
70	B2			
71	B2			
72	B2			
73	B2			
74	B2			
10	B6			
75	B2			
76	B2			
77	B2			

ES 2 278 065 T3



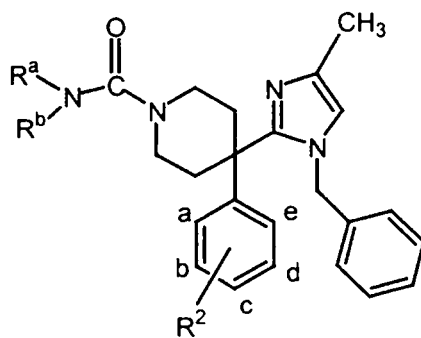
Comp. nº	Ej. nº	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fis.
11	B6			
78	B2			
79	B2			
9	B6			
80	B2			
81	B2			
113	B2			
82	B2			
83	B2			PF=74

ES 2 278 065 T3

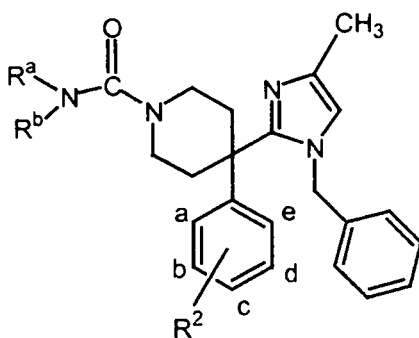


Comp. nº	Ej. nº	R ¹ ---	R ³ ---	Prop. fis.
84	B2			
85	B2			PF=165
86	B2			
87	B2			

TABLA 2

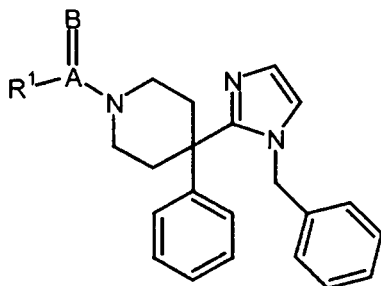


Comp. nº	Ej. nº	R ^a ---	R ^b ---	R ² ---	Posición de R ²	Datos fis.
88	B3		H		c	
89	B3		H		c	
90	B3		H		a	



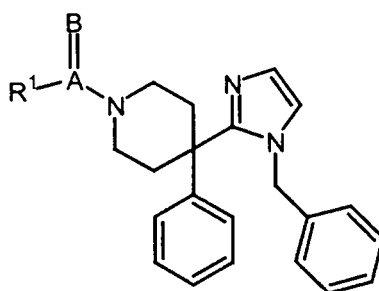
Comp. nº	Ej. nº	R ^a ---	R ^b ---	R ² ---	Posición de R ²	Datos fis.
114	B3			-	-	
115	B3		H	-	-	

TABLA 3



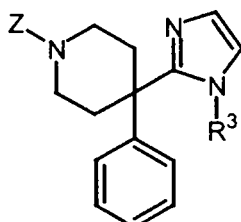
Comp. nº	Ej. nº	A=B	R ¹ -----	Datos fis.
5	B5	C=NH		
91	B5	C=N-H		
4	B4	C=N-CN		PF=84
92	B4	C=N-CN		
93	B4	C=C-NO ₂		
95	B2	C=S		PF=172

ES 2 278 065 T3

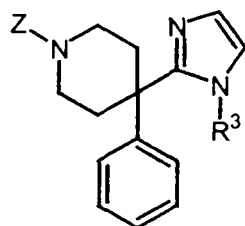


Comp. nº	Ej. nº	A=B	R ¹	Datos fis.
96	B2	C=S		
94	B2	SO ₂	---CH ₃	PF=167
97	B2	SO ₂	---NH ₂	PF=212
111	B2	SO ₂	---CF ₃	PF=104
98	B2	SO ₂		

TABLA 4

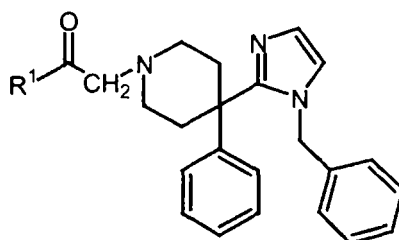


Comp. nº	Ej. nº	Z (A=B y R ¹ juntos)	R ³	Datos fis.
99	B3			
100	B3			
101	B3			



Comp. nº	Ej. nº	Z (A=B y R ¹ juntos)	R ³	Datos fis.
102	B3			
103	B2			PF=204
104	B2			PF=181
105	B2			PF=190
106	B2			PF=107

TABLA 5



Comp. nº	Ej. nº	R ¹	Datos fis.
107	B3	---OH	
108	B2		PF=105
109	B2	---NH ₂	PF=136

B. Ejemplos farmacológicos

Las propiedades farmacológicas fueron examinadas mediante ensayos de unión a radioligandos y de unión a GTPγS, de los compuestos seleccionados sobre los receptores de opioides humanos clonados δ, κ y μ, expresados en una línea celular de mamífero. Se midió una segunda señalización mensajera sobre preparaciones de membranas a través de una estimulación de la unión a [S³⁵]GTPγS. En este ensayo funcional, se investigaron las propiedades agonistas y antagonistas de los compuestos.

Se usó DPDPE ((D-Pen^{2,5}) encefálica) como el agonista de referencia y naltrindol como el antagonista de referencia para el receptor de opioide δ (Malatynska E., Wang Y., Knapp R.J., Santoro G., Li X., Waite S., Roeske W.R., Yamamura H.I.: Human δ opioid receptor: a stable cell line for functional studies of opioids. *NeuroReport* 6, 613-616, 1995) y (Portoghese P.S., Sultana M., Takemori A.E.: Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide δ opioid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 146, 185-186, 1988) y U69593 y nor-binaltorfimina (nor-BNI) se usó para el receptor de opioide κ como el agonista y antagonista de referencia, respectivamente. Para el receptor de opioide μ se usó morfina como el agonista de referencia y naloxona como el antagonista de referencia (Alt A., Mansour A., Akil H., Medzihradsky F., Traynor J.R., Woods J.H.: Stimulation of guanosine-5'-O-(3-[S³⁵]tio) trifosfato binding by endogenous opioids acting at a cloned Mu receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 282-288, 1998) y (Smart D., Hirst R.A., Hirota K., Grandy D.K., Lambert D. G.: The effects of recombinant rat μ -opioid receptor activation in CHO cells on fosfolipase C, [Ca²⁺I y adenililo ciclase. *Br. J. Pharmacol.* 120, 1165-1171, 1997).

Materiales y métodos

15 Cultivo de células

Células de CHO, permanentemente transfectadas con el receptor de opioide κ o μ , fueron cultivadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco/mezcla de nutrientes de Ham F12 (relación 1:1) complementado con suero de ternera fetal e inactivado con calor al 10%, y una solución antibiótica que contenía 100 IU/ml de penicilina G 100 μ g/ml de sulfato de estreptomocina, 110 μ g/ml de ácido pirúvico y 300 μ g/ml de L-glutamina. Células de glioma C6 permanentemente transfectadas con el receptor de opioide δ requirieron un medio de DMEM, enriquecido con suero de ternera fetal al 10% inactivado con calor y la solución de antibióticos que se describió anteriormente.

25 Preparación de membranas

Las membranas fueron preparadas como fracciones totales en forma de partículas. Todas las líneas celulares fueron cultivadas hasta un 90% de confluencia en platos de Petri de 145 mm y fueron tratadas con butirato de sodio 5 mM, 24 horas antes de la recogida. El medio de cultivo fue retirado y las células fueron lavadas con solución salina tamponada con fosfato enfriada en hielo (PBS, sin Ca²⁺ y Mg²⁺), fue raspado de las placas en tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y fue recogido a través de centrifugación (10 minutos a 16.000 RPM a 4°C). El sedimento de células se volvió a poner en suspensión en tampón de Tris-HCl 5 mM hipotónico y se volvió a homogeneizar con un homogeneizador Ultra Turrax. El homogenato fue centrifugado a 18.000 RPM durante 20 minutos a 4°C. El sedimento final se volvió a poner en suspensión en tampón de Tris-HCl 50mM, pH 7,4 y se almacenó en partes alícuotas a -70°C. Se realizó una determinación de proteínas usando el ensayo de proteínas Biorad (Bradford) usando albúmina de suero bovino (BSA) como patrón (Bradford, M.M.: A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochem.* 72: 248-254, 1976).

Unión a radioligandos

Se llevaron a cabo experimentos preliminares de unión a radioligandos para poner de manifiesto las condiciones óptimas del ensayo para estos subtipos de receptores de opioides en sus correspondientes membranas de células de mamíferos.

La inhibición competitiva de [H³] DPDPE por los compuesto se realizó con una concentración del radioligando de 2 nM (K_d = 1,7 nM) y diversas concentraciones en singlete de los compuestos, que se extendían en ordenes de al menos 3 de magnitud alrededor del valor de pIC₅₀. Para el ensayo de competición sobre receptor κ y μ , se usaron [H³] U69593 (K_d = 0,4 nM) y [H³] DAMGO (K_d = 0,6 nM), respectivamente, a una concentración de 1 nM. Las membranas fueron descongeladas sobre hielo y diluidas en un tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Para el receptor de opioide δ este tampón de incubación fue complementado con MgCl₂ 2 mM, EGTA 1 mM y BSA al 0,1%. No se definió ninguna unión específica en presencia de naltrindol 1 μ M, espiradolina y dextromoramide para el receptor de opioide δ , κ y μ , respectivamente. Una incubación de 1 hora a 25°C se encontró que era óptima para ensayos de unión de competición para la totalidad de los tres subtipos de receptores. Los ensayos se llevaron a cabo en un volumen final de 500 μ l. La reacción se terminó mediante filtración rápida sobre un dispositivo de filtración UniFilter[®]-96, GF/B[®] bajo presión reducida usando Filtermate 196 (Packard). La cantidad de radiactividad unida en la unidad de filtración se determinó después de secar el filtro y una adición de centelleo (Microscint-O; Packard) mediante recuento de centelleo líquido.

Unión a [S³⁵]GTP γ S

La determinación de unión a [S³⁵]GTP γ S a las proteínas G se llevo a cabo con un procedimiento modificado de Lazareno (Lazareno S.: Measurement of agonist-stimulated [S³⁵]GTP γ S binding to cell membranes. *Meth. Molec. Biol.* 106, 231-243, 1999).

En experimentos preliminares de unión a [S³⁵]GTP γ S, fueron optimizadas condiciones de ensayo que dieron lugar a la elección de los siguientes tampones: Hepes 20 mM con NaCl 100 mM, que contenía GDP 3 μ M y MgCl₂ 1 mM para las membranas de CHO de receptores de opioides μ , que contenían GDP 10 μ M y MgCl₂ 1 mM para las membranas de células de glioma C6 de receptor de opioide δ y GDP 10 μ M y MgCl₂ 0,3 mM para las membranas de CHO de receptores de opioides κ . Las mezclas de los ensayos contenían 10 μ g de proteína de membrana. Se añadieron

ES 2 278 065 T3

10 $\mu\text{g/ml}$ adicionales de saponina a las membranas diluidas como un detergente para maximizar la penetración de $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S a través de las membranas.

5 Para ensayar la actividad agonista, 175 μl de membranas diluidas fueron previamente incubadas en el tampón anteriormente descrito junto con 25 μl de tampón y 25 μl de concentraciones variables del compuesto en un volumen total de 225 μl . Para las actividades antagonistas, los 25 μl de adición de tampón fueron sustituidos con agonista de referencia para estimular los niveles basales. Para la totalidad de las tres líneas celulares, se usó una concentración de 300 nM de DPDPE, U69593 y morfina para sus correspondientes subtipos de receptores. Después de un período incubación previa de 20 minutos a 37°C, se añadieron 25 μl de $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S hasta una concentración final de 0,25 nM y las mezclas del ensayo fueron adicionalmente incubadas durante 20 minutos a 37°C. Los $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S unido y libre fueron separados por filtración rápida sobre un dispositivo UniFilter[®]-96, GF/B[®] bajo presión reducida usando Filtermate 196 (Packard). La cantidad de radiactividad unida en la unidad de filtración se determinó después de secar el filtro y una adición de centelleo (Microscint-O; Packard) mediante recuento de centelleo líquido.

15 Una unión de $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S basal fue medida en ausencia de compuestos. La estimulación mediante agonista fue calculada como el porcentaje de aumento por encima de los niveles basales. Las curvas de respuesta a la concentración de agonista sigmoide para los aumentos en la unión a $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S y las curvas de inhibición de antagonista para la inhibición de la unión a $[\text{S}^{35}]$ GTP γ S de referencia estimulada por agonista fueron analizadas mediante regresión no lineal usando el programa GraphPad Prism. Los datos fueron extraídos de experimentos independientes y los puntos de concentraciones diferentes se realizaron por duplicado.

20 Todos los compuestos según la invención mostraron un valor de pIC_{50} de al menos 6 para el receptor de opioide delta y un valor de pIC_{50} de 6 o menos para el receptor mu y kappa.

25 Los compuestos citados en la Tabla 6 mostraron un valor de pIC_{50} entre 7 y 8 para el receptor de opioide delta y un valor de pIC_{50} de 6 o menos para el receptor mu y kappa. Los compuestos citados en la Tabla 7 mostraron un valor de pIC_{50} por encima de 8 para el receptor de opioide delta y un valor pIC_{50} de 6 o menos para el receptor mu y kappa. La selectividad para el receptor de opioide delta sobre el receptor de opioide mu es de un valor elevado de 600.

35 (Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 278 065 T3

TABLA 6

Valores pIC₅₀ para el ensayo de agonista de receptor de opioides delta

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

Comp. n°	pIC ₅₀	Comp. n°	pIC ₅₀
43	7,9	22	7,3
17	7,9	87	7,3
30	7,9	45	7,3
105	7,9	51	7,3
78	7,9	4	7,3
101	7,8	55	7,3
28	7,8	71	7,3
11	7,8	99	7,3
29	7,8	34	7,2
67	7,8	72	7,2
7	7,7	81	7,2
9	7,7	64	7,2
52	7,7	18	7,2
103	7,7	42	7,2
26	7,7	10	7,2
27	7,7	33	7,1
15	7,6	37	7,1
69	7,6	80	7,1
50	7,6	90	7,1
32	7,6	56	7,1
93	7,5	47	7,1
65	7,5	43	7,1
84	7,5	48	7,1
66	7,5	79	7,0
75	7,4	111	7,0

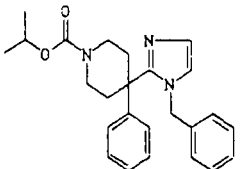
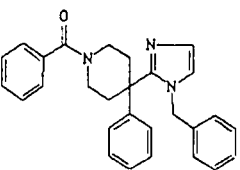
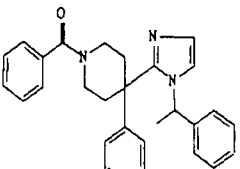
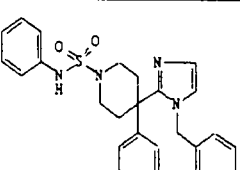
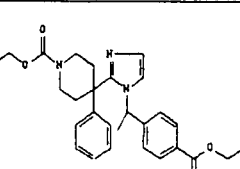
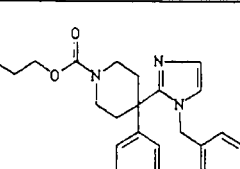
Comp. n°	pIC ₅₀	Comp. n°	pIC ₅₀
13	7,4	7	7,0
76	7,4	68	7,0
96	7,4	95	7,0
94	7,4	92	7,0
70	7,4	49	7,0
36	7,3	74	7,0

TABLA 7

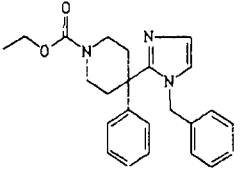
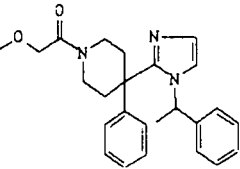
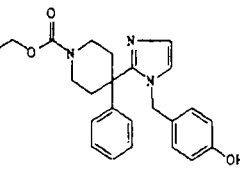
Resultados para la unión a receptor de agonista (pIC₅₀) y ensayo de unión de transporte de señal (pIC₅₀). n.d: no determinado

Comp. N°	Fórmula	Unión a receptor de agonista (pIC ₅₀)			Unión a transporte de señal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	agonista delta	antag. delta
3		8,8	6	n.d.	7,3	5
38		8,7	6	n.d.	n.d.	n.d.
20		8,6	6	n.d.	7	5
102		8,5	6	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 278 065 T3

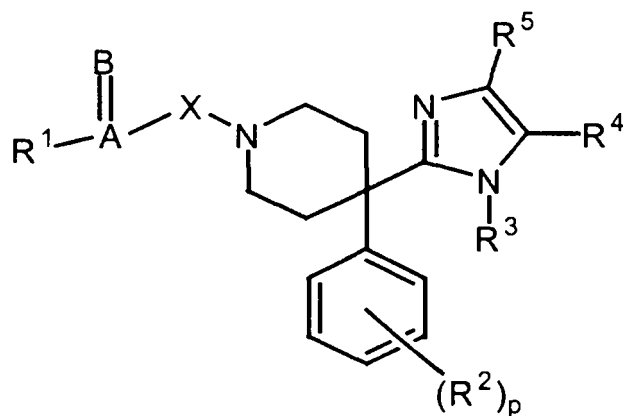
Comp. N°	Fórmula	Unión a receptor de agonista (pIC ₅₀)			Unión a transporte de señal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	agonista delta	antag. delta
25		8,4	6	n.d.	6,9	5
2		8,3	6	n.d.	6,8	5
41		8,3	6	n.d.	n.d.	n.d.
98		8,2	5,6	5,8	6,1	5
19		8,2	6	n.d.	6,5	5
24		8,2	6	n.d.	6,9	5

ES 2 278 065 T3

Comp. N°	Fórmula	Unión a receptor de agonista (pIC ₅₀)			Unión a transporte de señal (pIC ₅₀)	
		delta	mu	kappa	agonista delta	antag. delta
1		8,1	5	6,3	n.d.	5
31		8,1	6	n.d.	n.d.	n.d.
12		8,0	6	n.d.	7	5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Formula (I)



sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, sus formas de isómeros estereoquímicos, sus formas tautómeras y sus formas N-óxidos, en la cual:

A=B es un radical divalente de enlaces π ;

X es un enlace covalente, $-\text{CH}_2-$ o CH_2CH_2- ;

R^1 es hidrógeno, alquiloxi, alquilcarboniloxi, Ar-oxi, Het-oxi, Ar-carboniloxi, Het-carboniloxi, Ar-alquiloxi, Het-alquiloxi, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, Het, tio, alquiltio, Ar-tio, Het-tio o NR^9R^{10} en que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, alquil-carbonilo, Ar-carbonilo, Het-carbonilo o alquiloalquilalquilo; o A=B y R^1 forman conjuntamente un radical carbocíclico o heterocíclico, semi-aromático o aromático opcionalmente sustituido Het^2 o Het^3 ;

R^2 es hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboniloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, halo, ciano, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, formilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalquilalquilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, fenilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, tio o alquiltio;

R^3 es alquilo, Ar, Ar-alquilo, Ar-alqueno, Het, Het-alquilo o Het-alqueno;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, carboxi, aminocarbonilo, alquiloalquilalquilo, halo o hidroxiloalquilo;

p es un número entero igual a cero 1,2 ó 3;

alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado cíclico saturado (cicloalquilo) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con amino, nitro, tio, hidroxilo, oxo, ciano, formilo o carboxi;

alqueno es un radical alquilo que tiene uno o más enlaces dobles;

Ar es un homociclo seleccionado entre el grupo de fenilo y naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en que cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo de hidroxilo, alquiloxi, feniloxi, fenilcarboniloxi, polihaloalquiloxi, halo, ciano, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, formilo, haloformilo, carboxi, alquilcarbonilo, alquiloalquilalquilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquiloaminocarbonilo, fenilalquilo, fenilo, nitro, amino, mono- o di-alquilamino, tio, alquiltio o $\text{SO}_2\text{-CH}_3$;

halo es un sustituyente seleccionado entre el grupo de flúor, cloro, bromo y yodo;

polihaloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, de los que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halo;

Het es un radical heterocíclico seleccionado entre el grupo de Het^1 , Het^2 y Het^3 ;

ES 2 278 065 T3

Het¹ es un radical heterocíclico monocíclico alifático seleccionado entre el grupo de pirrolidino, dioxolilo, imidazolidinilo, pirrazolidinilo, piperidino, dioxilo, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino y tetrahydrofurilo;

5 Het² es un radical heterocíclico monocíclico semi-aromático seleccionado entre el grupo de 2H-pirrolilo, pirrolino, imidazolinilo y pirrazolinilo;

10 Het³ es un radical heterocíclico monocíclico aromático seleccionado entre el grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico aromático seleccionado entre el grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo y benzotieno-
nilo; y cada radical es un radical heterocíclico monocíclico y bicíclico puede estar opcionalmente sustituido en un átomo de carbono y/o un heteroátomo con halo, hidroxilo, alquilo, Ar, Ar-alquilo o piridinilo, y ácido [4-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidin-1-il]acético.

15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque A=B se selecciona entre el grupo de C=O, C=N-R⁶ en que R⁶ es hidrógeno o ciano, C=S, S=O, SO₂ y C=CR⁷R⁸ en que R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, nitro o alquilo.

20 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado** porque R¹ se selecciona entre el grupo de alquilo, Ar-alquilo, alquilo, polihaloalquilo, alquiloalquilo, Ar-alquilo, Het-alquilo, Ar, piperazino, pirrolilo, tiazolilo, pirrolidino y NR⁹R¹⁰ en que R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, Ar, Ar-alquilo, piridinilo o alquiloalquilo.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque A=B y R¹ forman conjuntamente un radical seleccionado entre el grupo de Het² y Het³.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, **caracterizado** porque A=B y R¹ forman conjuntamente un radical seleccionado entre el grupo de benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo y pirimidinilo.

30 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque X es un enlace covalente.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque R² es alquilo o halo.

35 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado** porque R³ se selecciona entre el grupo de fenilalquilo y naftilo, cada uno independientemente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo de halo, alquiloalquilo, hidroxilo, alquilo y dialquilaminocarbonilo.

40 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A=B es C=O o SO₂, R¹ es alquilo, alquiloalquilo, Ar o NR⁹R¹⁰, en que R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno o Ar; o A=B y R¹ forman conjuntamente un radical benzoxazolilo; p es cero, R³ es bencilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo o alquiloalquilo y R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

45 10. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto según la Fórmula (I) se selecciona entre el grupo de:

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-propiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

50 1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(4-hidroxifenil)metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

55 1-isopropiloxicarbonil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[[4-(metoxicarbonil)-fenil]metil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-benzoil-4-fenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

60 1-(metoxiacetil)-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

4-[[2-(1-benzoil-4-fenil-4-piperidinil)-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

4-[[2-[1-(2-benzoxazolil)-4-fenil-4-piperidinil]-1H-imidazol-1-il]metil]-metilbenzoato;

65 1-benzoil-4-fenil-4-[1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

1-etoxicarbonil-4-fenil-4-[1-[4-(etoxicarbonil)-fenil]etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidina;

ES 2 278 065 T3

N,4-difenil-4-[1-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-il]-1-piperidinosulfonamida; y

ácido [4-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-4-fenil-piperidin-1-il]acético.

- 5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para ser usado como un medicamento.
12. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 10 13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12, para la elaboración de un medicamento para ser usado en el tratamiento de diversos estados de dolor como, en particular, dolor centralmente mediado, dolor mediado de forma periférica, dolor estructural o relacionado con lesiones de tejidos blandos, dolor relacionado con enfermedades progresivas, dolor neuropático y dolor agudo como el provocado por una lesión aguda, trauma o cirugía y dolor crónico como el provocado por estados
- 15 neuropáticos, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor de post-apoplejía, dolor de cabeza combinado o migraña, artritis, soriasis, asma, enfermedad de inflamación intestinal, trastorno de la función respiratoria, diarrea funcional, dispepsia no ulcerogénica y síndrome de irritación intestinal (IBS).
- 20 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en una forma isotópicamente marcada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65