

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 302 214**

(51) Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**A61K 31/445** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05763197 .0**(86) Fecha de presentación : **21.07.2005**(87) Número de publicación de la solicitud: **1773810**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**(54) Título: **Nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina.**(30) Prioridad: **29.07.2004 HU 0401522**(73) Titular/es:  
**RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT**  
**Gyomroi ut 19-21**  
**1103 Budapest X, HU**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**(72) Inventor/es: **Borza, István;**  
**Horváth, Csilla;**  
**Farkas, Sándor;**  
**Gyertyán, István;**  
**Nagy, József;**  
**Kolok, Sándor;**  
**Galgóczy, Kornél y**  
**Sághy, Katalin**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

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-bencilidenpiperidina.

5 La invención se refiere a nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina, los cuales son antagonistas selectivos del receptor de NMDA con un perfil *in vivo* mejorado o son intermedios para la preparación de los mismos.

**Antecedentes de la invención**

10 Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son canales catiónicos dependientes de ligandos ampliamente expresados en el sistema nervioso central. Los receptores de NMDA están implicados en los cambios plásticos y del desarrollo de las neuronas. La sobreactivación de los receptores de NMDA por glutamato, su ligando natural, puede conducir a una sobrecarga de calcio en las células. Esto activa una cascada de eventos intracelulares que altera la función celular y puede conducir finalmente a la muerte de las neuronas. Los antagonistas de los receptores de NMDA 15 pueden ser utilizados para tratar muchos de los trastornos que se acompañan de una excesiva liberación de glutamato o de una sobreactivación del receptor de NMDA por cualquier razón [Curr Opin Invest Drugs. 2003 4: 826-32].

20 Los receptores de NMDA son conjuntos heteroméricos construidos a partir de al menos una subunidad NR1 junto con una o más de las cuatro subunidades NR2 (NR2A-D). Tanto las distribuciones espaciales en el SNC como la sensibilidad farmacológica de los receptores de NMDA construidos a partir de varias subunidades NR2 son diferentes. De particular interés es la subunidad NR2B debido a su distribución restringida (densidades más altas en el cerebro anterior y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal) [Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]. Se dispone de compuestos selectivos para este subtipo y han demostrado ser eficaces en modelos animales de accidentes cerebro- 25 vasculares [Stroke, 28, 2244-2251 (1997)], lesiones cerebrales traumáticas [Brain Res., 792, 291-298 (1998)], de la enfermedad de Parkinson [Exp. Neurol., 163, 239-243 (2000)], de dolor neuropático e inflamatorio [Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)].

30 Además, los antagonistas selectivos del subtipo NR2B de los receptores de NMDA pueden proporcionar una ventaja terapéutica con respecto a los antagonistas no selectivos de los receptores de NMDA. Los antagonistas no selectivos de NMDA del tipo bloqueante de canales fenciclidina y cetamina inducen efectos psicotomiméticos, alucinaciones, disforia, catatonía y amnesia en el ser humano. Estos graves efectos negativos dificultan su utilización clínica como potenciales medicamentos. Los compuestos que pertenecen a este tipo provocan trastornos de comportamiento en los animales, así como también estimulan la actividad motriz, inducen amnesia y perjudican la coordinación motriz, por ejemplo. Se considera que la gravedad de estos efectos en los animales es predictiva de la intensidad de los efectos 35 secundarios clínicos. Se espera que con los antagonistas selectivos del subtipo NR2B no se produzca la mayoría de estos efectos secundarios. En estudios de comportamiento animal se mostró que ciertos compuestos selectivos de NR2B [Ro 63-1908 en J. Pharmacol. Exp. Ther., 302 (2002) 940-948 y Ro 25-6981 en Behav. Pharmacol., 14 (2003) 477-487] aumentaban la actividad locomotriz mientras que no se observaba ningún efecto de este tipo con CP-101.606, otro antagonista selectivo de NR2B, y con Ro 256981 en otros grupos [Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]. El 40 que no se produjera el efecto de estimulación locomotora del CP-101.606 hasta 56 mg/kg s.c. y 100 mg/kg i.p. fue confirmado por otros [Soc. Neurosc. Abstr. 21, 439.9.1995]. Por tanto, en lo que sabemos, el CP-101.606 es el único antagonista selectivo de NR2B con el que se demostró de forma consistente la no aparición del efecto de estimulación locomotora. Ya que el CP-101.606 parece tener una escasa eficacia oral y, según la información publicada, sólo se estudió su administración en humanos vía intravenosa y que además su metabolismo es mediado por el polimorfo 45 CYP2D6 [Drug Metabolism and Disposition 31: 76-87], sigue existiendo una gran necesidad en nuevos antagonistas de NR2B con presente baja tendencia a los efectos secundarios (alto índice terapéutico), una buena eficacia oral (biodisponibilidad) y buena capacidad de desarrollo con propósitos terapéuticos, especialmente para el tratamiento oral.

50 En la patente n° WO 2003010159 se describen análogos saturados de los compuestos de la presente invención como antagonistas selectivos de NMDA del subtipo NR2B.

Tales compuestos también se describen en Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 3953.

55 La EP 0 824 098 A describe derivados de 4-bencil-4-hidroxipiperidina que son análogos saturados de los compuestos de la presente invención y además comprenden un sustituyente 4-OH en el anillo piperidina; estos compuestos también actúan como antagonistas de NMDA específicos de subtipo.

60 Sin embargo, en la literatura no se conocen otros análogos estructurales de los derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I).

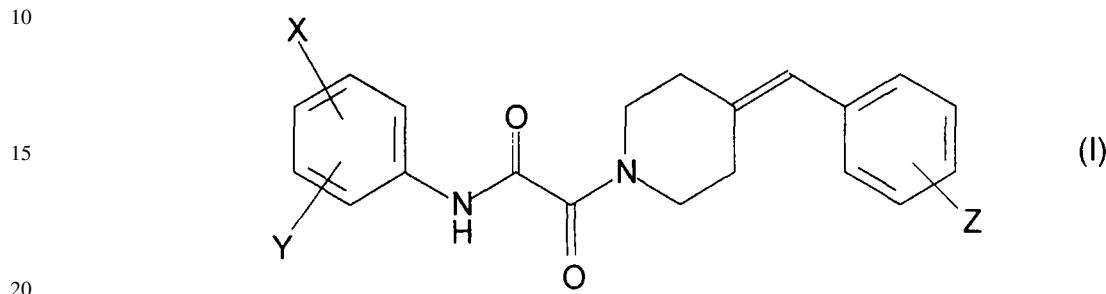
**Sumario de la invención**

65 Se ha descubierto que los nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I) de la presente invención son antagonistas de NMDA funcionalmente activos selectivos de la subunidad NR2B que contiene los receptores. También se ha descubierto que las bencilidenpiperidinas tienen una potencia analgésica *in vivo* similar a la de sus análogos saturados bencilpiperidina. Sorprendentemente, aunque las últimas moléculas provocan la estimulación locomotora a una dosis analgésica de máxima efectividad o ligeramente superior a la misma, los compuestos de la presente

invención no provocan el efecto de estimulación locomotora hasta unas dosis analgésicas entre 40 y 60 veces mayores. Esta característica puede proporcionar una ventaja terapéutica con respecto a los antagonistas selectivos de NR2B con bajo índice terapéutico.

5 **Descripción detallada de la invención**

Por tanto, la presente invención se refiere en primer lugar a nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I)



donde

25 X e Y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, arilamino opcionalmente sus-  
tituido con uno o más átomos de halógeno, aralquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilsulfonamido( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcanoilami-  
do( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilsulfonamido, alquilsul-  
foniloxi( $C_1-C_4$ ), carboxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil( $C_1-C_4$ )- $SO_2-NH-CH_2-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-SO_2-$   
30  $NH-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-(CO)-NH-$ , sulfamoil [ $NH_2-SO_2^-$ ], formil [-CHO], aminometil [- $CH_2-NH_2$ ], hidroximetil,  
alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ )metilo, halometilo, tetrazolilo, o grupos alcoxi( $C_1-C_4$ ), alcoxcarbonilo( $C_1-C_4$ ), alcanoiloxi( $C_1-C_6$ ), fenil o alcoxi( $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituidos con grupos amino, o

35 los grupos X e Y contiguos, en caso dado junto con uno o más heteroátomos adicionales idénticos o diferentes y los grupos - $CH=$  y/o - $CH_2-$ , pueden formar un anillo homo- o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, preferentemente un anillo morfolina, pirrol, pirrolidina, oxo- o tioxopirrolidina, pirazol, pirazolida-  
mina, imidazol, imidazolidina, oxo- o tioxoimidazol o imidazolidina, 1,4-oxazina, oxazol, oxazolidina, oxo- o tioxooxazolidina, oxo- o tioxotiazolidina o 3-oxo-1,4-oxazina,

40 Z es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, amino, alquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ), ciano, trifluo-  
rometilo o trifluorometoxi;

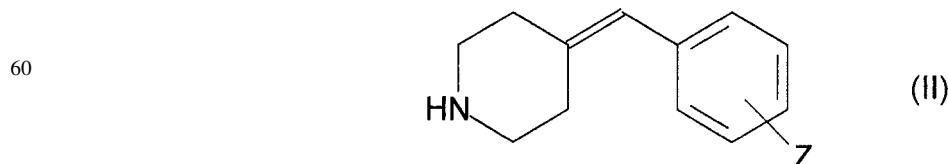
enantiómeros ópticos, racematos y sales de los mismos.

45 Otros objetos de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I) o enantiómeros ópticos o racematos o sales de los mismos como ingredientes activos.

50 Otros objetos de la invención son los procesos para producir los nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I) y la fabricación farmacéutica de medicamentos que contengan estos compuestos.

De acuerdo con la invención, los compuestos amida de ácido carboxílico de fórmula (I) pueden prepararse mediante el siguiente proceso.

55 Para producir el compuesto de fórmula (I), donde X, Y y Z son tal como se han definido para la fórmula (I), se hace reaccionar una amina secundaria de fórmula (II)

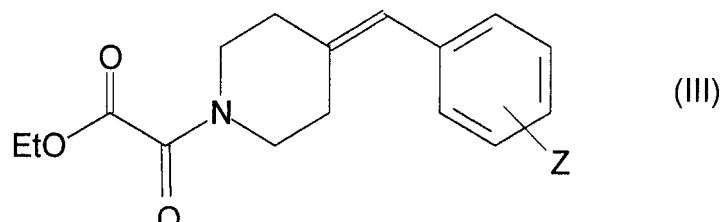


65 donde Z tiene el mismo significado que el dado en la fórmula (I)

ES 2 302 214 T3

con cloruro de etiloxalilo, en un disolvente adecuado, en presencia de una base, el compuesto éster de fórmula (III) obtenido

5



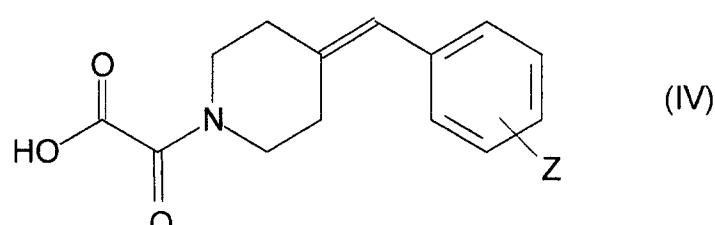
10

15 donde Z tiene el mismo significado que el dado en la fórmula (I)

20

se saponifica con un hidróxido alcalino, y  
la oxalamida de ácido de fórmula (IV) obtenida

25



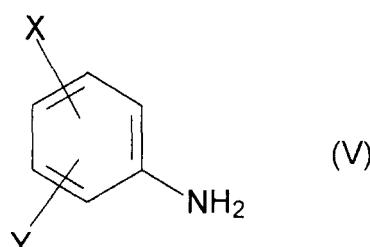
30

35 donde el significado de Z es el descrito anteriormente para la fórmula (I)

40

o un derivado reactivo de la misma, se somete a reacción con una anilina de fórmula (V)

45



50

55 donde los significados de X e Y son los mencionados anteriormente para la fórmula (I),

60

a continuación, los derivados 4-bencilidenepiperidina de fórmula (I) así obtenidos, donde los significados de X, Y, Z son los definidos en la fórmula (I), en caso dado se transforman en otros compuestos de fórmula (I) mediante la introducción de nuevos sustituyentes y/o por modificación o eliminación de los presentes y/o por formación de una sal y/o mediante la liberación del compuesto de las sales y/o por resolución de los racematos obtenidos empleando bases o ácidos ópticamente activos y siguiendo métodos conocidos.

65

La reacción del ácido carboxílico de fórmula (II) y de la anilina de fórmula (V), es decir la formación del enlace amida, se lleva a cabo preferentemente preparando un derivado activo a partir del ácido carboxílico de fórmula (II) y éste se somete a reacción con la anilina de fórmula (V), preferentemente en presencia de una base.

La transformación de un ácido carboxílico en un derivado activo se lleva a cabo *in situ* durante la formación del enlace amida en un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida, acetonitrilo, hidrocarburos clorados o hidrocarburos).

# ES 2 302 214 T3

Los derivados activos pueden ser cloruros de ácido (por ejemplo preparados a partir de ácido carboxílico con cloruro de tionilo), anhídridos mixtos (por ejemplo, preparados a partir de ácido carboxílico con cloroformiato de isobutilo en presencia de una base, por ejemplo trietilamina), ésteres activos (por ejemplo, preparados a partir de un ácido carboxílico con hidroxibenzotriazol y dicitclohexilcarbodiimida o con hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en presencia de una base, por ejemplo trietilamina). Los derivados activos se preparan una temperatura entre temperatura ambiente y 0°C. El tiempo de reacción necesario es de 6 a 20 horas. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y un eluyente adecuado. Se concentran las fracciones adecuadas para dar el producto puro. La calidad y cantidad del producto se determina por el método HPLC-MS.

10 Las anilinas de fórmula (V) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizadas según distintos métodos conocidos. Las síntesis de algunas anilinas de fórmula (V) no comercialmente disponibles y de los ácidos carboxílicos de fórmula (IV) vienen descritos en los Ejemplos.

15 Tal como se ha mencionado, los nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I) de la presente invención son antagonistas altamente eficaces y selectivos del receptor de NMDA y, además, la mayoría de los compuestos son antagonistas selectivos del subtipo NR2B del receptor de NMDA. Para caracterizar la potencia del antagonista de NMDA selectivo de NR2B de los compuestos se utilizan neuronas corticales cultivadas que expresan predominantemente la subunidad NR2B conteniendo los receptores de NMDA. Para demostrar su selectividad se utilizaron células HEK-293 transfectadas con combinaciones de las subunidades NR1/NR2A. Para medir la potencia analgésica *in vivo* y la aparición de los efectos secundarios de los potentes antagonistas selectivos de NR2B se utilizan ensayos de formalina y de actividad locomotora en el ratón, respectivamente.

## 25 *Protocolos Experimentales*

### *Expresión de los receptores recombinantes de NMDA*

30 Para demostrar la selectividad NR2B de los compuestos, es decir para investigar su efecto sobre el NR2A conteniendo los receptores de NMDA, se sometieron a prueba los más potentes sobre líneas celulares que expresan de forma estable los receptores recombinantes de NMDA con las composiciones de subunidades NR1/NR2A. Los ADNc de las subunidades humanas NR1 y NR2A subclonadas en vectores de expresión inducibles en mamíferos se introdujeron en células HEK 293 carentes de receptores de NMDA utilizando un método de transfección mediada por lípidos catiónicos [Biotechniques, **22**: 982-987. (1997); Neurochemistry International, **43**, 19-29. (2003)]. Se utilizó 35 la resistencia a neomicina e higromicina para seleccionar los clones que poseían ambos vectores y se establecieron las líneas celulares monoclonales a partir de los clones que producen la mayor respuesta a la exposición a NMDA. Los compuestos se sometieron a prueba para determinar su acción inhibidora sobre el aumento de calcio citosólico provocado por NMDA en medidas de calcio fluorescentes. Los estudios se realizaron 48-72 horas después de la adición del agente inductor. También estaba presente cetamina (500  $\mu$ M) durante la inducción con el fin de impedir la 40 citotoxicidad.

### *Valoración de la potencia del antagonista de NMDA *in vitro* mediante medida de la concentración intracelular de calcio con un fluorímetro con lector de placas en un cultivo de células corticales de rata*

45 Se midió el calcio intracelular en cultivos primarios de células neocorticales que procedían de embriones de rata Charles River de 17 días de edad (para más detalles sobre la preparación del cultivo de células neocorticales, véase Johnson, M.I.; Bunge, R.P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for neural Cell Culture, eds.: Fedoroff, S.; Richardson A., The Humana Press Inc., 51-75). Después de su aislamiento, las 50 células se colocaron sobre microplacas estándar de 96 pocillos y los cultivos se mantuvieron en una atmósfera de un 95% de aire, 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C hasta la medida del calcio.

55 Se utilizaron los cultivos para medir *in vitro* el calcio intracelular a los 3-7 días. Se cree que las células a esta edad *in vitro* expresan predominantemente el NR2B que contienen los receptores de NMDA (Mol. Pharmacol. 45, 846-853. (1994)]. Antes de la medida, las células se cargaron con un colorante fluorescente sensible al Ca<sup>2+</sup>, Fluo-4/AM (2  $\mu$ M). Para parar la carga, las células se lavaron dos veces con la solución utilizada para la medida (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES, 5 mM HEPES-Na, 20 mM glucosa, 10  $\mu$ M glicina, pH=7,4). Después del lavado, a las células se añadieron los compuestos a ensayar en la solución citada (90  $\mu$ l/pocillo). La medida del calcio intracelular se llevó a cabo con un fluorímetro con lector de placas: el aumento de la Fluo-4-fluorescencia y, por tanto, de la concentración de calcio intracelular se indujo por aplicación de 40  $\mu$ M NMDA. Se evaluó la potencia inhibidora 60 de los compuestos de ensayo mediante la medida de la reducción en el aumento de calcio en presencia de distintas concentraciones de los compuestos.

65 Las curvas dosis-respuesta y los valores IC<sub>50</sub> se calcularon empleando los datos que procedían de al menos tres experimentos independientes. La potencia inhibidora de un compuesto en un único punto de concentración se expresó como porcentaje de inhibición de la respuesta al NMDA. Las curvas sigmoidales de concentración-inhibición se ajustaron a los datos y los valores de IC<sub>50</sub> se determinaron como aquella concentración que produce la mitad de la inhibición máxima provocada por el compuesto.

# ES 2 302 214 T3

En la Tabla 1 se muestran las potencias antagonistas de NR2B de los compuestos más eficaces de esta invención determinadas en este ensayo. Los resultados con varios compuestos de referencia conocidos como antagonistas selectivos de NR2B y del antagonista no selectivo MK-801 del receptor de NMDA figuran en la Tabla 2.

5

TABLA 1

*Actividad antagonista de NMDA de los compuestos, medido según el método fluorimétrico en células corticales (actividad de NR2B) o sobre células transfectadas HEK293 (actividad de NR2A)*

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<b>Compuesto de la Tabla 5</b>	<b>Células corticales de rata (NR2B)</b>	<b>Células HEK293 (NR2A)</b>
	<b>IC<sub>50</sub> aprox.</b>	<b>Inhibición a 15 µM</b>
3	++	-
5	+++	N.E.
6	++	-
7	+	-
10	++	-
11	+++	-
12	+++	-
13	++	-
14	++	-
15	+++	-
16	++	-
17	+	-
20	++	-
22	+++	N.E.
23	++	-
25	+++	-
26	++	-
27	++	-
30	++	-
32	+++	N.E.
33	++	-
35	+++	-
40	+++	N.E.
41	+++	N.E.
42	+	-
1	+++	N.E.

+: IC<sub>50</sub> entre 500 y 1000 nM; ++: IC<sub>50</sub> entre 50 y 500 nM; +++: IC<sub>50</sub> inferior a 50 nM;

-:No ensayado; N.E.: No eficaz, inhibición inferior al 30%

TABLA 2

Actividad antagonista de NMDA de los compuestos de referencia medida según el método fluorimétrico en células corticales (actividad de NR2B) o en células transfectadas HEK293 (actividad de NR2A)

Código del compuesto de referencia	Células corticales de rata		NR1-3/NR2A	
	IC <sub>50</sub> [nM]	n	% de inhibición a 10 µM	n
CI-1041	6,6	4	21,0	1
Co-101244	23	3	-8,7	1
EMD 95885	35	1	0,1	1
CP 101.606	41	3	2,5	1
Ro 25.6981	159	4	1,0	1
Eritro-ifenprodil	483	5	-2,7	1
MK-801	37	3	IC <sub>50</sub> = 386 nM	2

Los compuestos de referencia son los siguientes:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]etanosulfinil}-3H-benzoxazol-2-ona

Co 101244: 1-[2-(4-hidroxifenol)etil]-4-hidroxi-4-(4-metilbencil)piperidina

EMD 95885: 6-[3-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]propionil]-2,3-dihidrobenzoxazol-2-ona

CP-101.606:(1S,2S)-1-(4-hidroxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-il)-1- propanol

Ro 256981: R-(R\*,S\*)-1-(4-hidroxifenil)-2-metil-3-[4-(fenilmetil)piperidin-1-il]-1-propanol

Ifenprodil: *eritro*-2-(4-bencilpiperidino)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanol

MK-801: (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5,10-imina

Ensayo de formalina en el ratón para medir la eficacia *in vivo*

La inyección de formalina diluida en la pata trasera de ratas o ratones es conocida por provocar un comportamiento bifásico asociado al dolor medido como tiempo empleado en lamer/morder la pata tratada. La segunda fase se define generalmente como eventos asociados al dolor detectados en un intervalo de tiempo de 15-60 minutos después de la inyección de formalina, con una actividad máxima a los 30 minutos aproximadamente. Se sabe que los receptores de NMDA están implicados en la segunda fase de la respuesta a la inyección de formalina y que esta respuesta de comportamiento es sensible al bloqueo de los receptores de NMDA [Dickenson, A. y Besson J.-M. (Editors): Chapter 1, pp. 6-7: Animal models of Analgesia; y Capítulo 8, pp. 180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanisms and Their Control - In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997]. Por tanto, se utiliza la segunda fase del ensayo de formalina para caracterizar la eficacia de los compuestos *in vivo*. Se considera que la inhibición de la segunda fase de la respuesta indica un efecto analgésico contra el dolor persistente inducido químicamente [Hunker, S., y col.: Formalin Test in Mice, A Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76].

Se utilizaron ratones NMRI machos (20-25 g). Antes del experimento, se retiró cualquier alimento sólido durante aproximadamente 16 horas pero los animales tenían libre acceso a una solución de glucosa al 20%. Se permitió a los animales un período de aclimatación de 1 hora en un cilindro de vidrio (cc. de 15 cm de diámetro), luego se trasladaron a un cilindro idéntico con un espejo colocado detrás para facilitar la observación. Las sustancias a ensayar se suspendieron en Tween-80 al 5% (10 ml por kg de peso corporal) y se administraron oralmente mediante una sonda 15 minutos antes de la inyección de formalina (20 µl de formalina al 1% en solución salina al 0,9% inyectada vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera derecha). El tiempo empleado en lamer y morder la pata inyectada se midió a los 20 a 25 minutos después de la inyección de formalina. Para determinar el valor ED<sub>50</sub>, se administraron varias dosis (al menos cinco) de las sustancias a ensayar a grupos de 5 ratones y los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición del tiempo empleado en lamer con respecto a un grupo de control con vehículo observado el mismo día. Los valores ED<sub>50</sub> (es decir, la dosis que produce un 50% de inhibición) se calcularon mediante el ajuste de curva sigmoidal de Boltzman.

# ES 2 302 214 T3

## *Medida de la actividad locomotora espontánea en los ratones*

En los experimentos se utilizaron ratones NMRI machos con un peso de 20-22 g.

5 Se midió la actividad locomotora espontánea en un monitor de actividad de cuatro canales. El aparato se componía de jaulas de acrílico (43 cm x 43 cm x 32 cm) provistas de 2 x 16 pares de fotocélulas colocados a lo largo de todo el eje inferior de la jaula. Se colocó una serie de fotocélulas adicionales (16 pares) a lo largo de los dos lados opuestos de la jaula a una altura de 10 cm con el fin de detectar las respuestas de la parte trasera.

10 Los grupos experimentales se componían de 10 animales. A los treinta minutos de la administración oral del compuesto a ensayar o del vehículo (Tween-80), se colocaron los animales por separado en una de las cuatro jaulas durante una hora. Se determinaron los movimientos horizontales y verticales según el número de interrupciones del haz durante una hora a intervalos de 15 minutos.

15 Se calculó la desviación media  $\pm$  SE de los datos de actividad horizontal de cada grupo y entonces se determinaron los cambios porcentuales en comparación con el grupo control (tratado con el vehículo). Se consideró que un compuesto provocaba una estimulación locomotora cuando su efecto provocaba un incremento del 50% en las interrupciones del haz. En consecuencia, las dosis definidas como carentes de acción estimuladora ( $LMA_{free}$ ) produjeron menos del un 50% de incremento.

20 La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos con algunos compuestos seleccionados de la presente invención (parte superior de la tabla) y sus análogos cercanos de bencilpiperidina (parte inferior de la tabla) en las pruebas de actividad analgésica y locomotora. [A = 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida y B = 2-[4-[4-metilbencil)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida]. Así, los pares 1 - A y 24 - B difieren solamente en por la presencia de un doble enlace en lugar del enlace simple.

TABLA 3

*Caracterización de los dos tipos de antagonistas de NR2B en el ensayo de formalina y de actividad locomotora (LMA). Cálculo de los índices terapéuticos (TI)*

Bencilidenpiperidinas				
	Formalina	LMA		TI
Compuesto según Tabla 5	ED <sub>50</sub> mg/kg	Dosis mg/kg	% de incremento	LMA <sub>free</sub> /ED <sub>50</sub>
1	1,3	60	35*	46
		120	69	
24	0,94	60	13*	>64

Bencilpiperidinas				
	Formalina	LMA		TI
Compuesto de referencia	ED <sub>50</sub> mg/kg	Dosis mg/kg	% de incremento	LMA <sub>free</sub> /ED <sub>50</sub>
A	0,85	1	34*	<1,2
		3	62	
B	0,48	3,75	72	<8
		7,5	141	

\*: Se considera menos de un 50% como carente de efecto secundario

65 Los datos sobre la actividad analgésica y motriz para el antagonista no selectivo MK-801 del receptor de NMDA y los antagonistas selectivos de NR2B CI-1041 (Soc Neurosci Abst 2000, 26 (Parte 2): Abst 527.4.), CP-101.606 y Ro-256981 figuran en la Tabla 4.

TABLA 4

Caracterización de los compuestos de referencia de los antagonistas de NMDA en el ensayo de formalina y de actividad locomotora (LMA). Cálculo de los índices terapéuticos (TI)

Compuestos de referencia				
	Formalina	LMA		TI
Código del compuesto de referencia	ED <sub>50</sub> mg/kg	Dosis mg/kg	% de incremento	LMA <sub>free</sub> /ED <sub>50</sub>
MK-801	0,15	0,1	114	<1
		0,3	217	
CI-1041	2,4	10	137	<4
Ro 25-6981	>20*			
CP-101.606	>20*			

\*: CP-101.606 y Ro-256981 resultaron en una inhibición respectiva de sólo el 38% y el 12% de respuesta a formalina, a 20 mg/kg.

Se puede observar que el antagonista no selectivo del receptor de NMDA, MK-801, aumenta la actividad locomotora dentro del rango de dosis farmacológicamente activas. Este efecto estimulante de LMA es un efecto secundario no deseado. Ciertos compuestos del antagonista selectivo de NR2B como la molécula de referencia CI-1041 o los compuestos bencilpiperidina [A = 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida y B = 2-[4-[4-metilbencil]piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida] descritos en la solicitud de patente WO 2003010159 muestran también poca distinción entre las dosis que provocan analgesia y aquellas que estimulan la actividad locomotora. Sorprendentemente, variantes bencilidenpiperidina de estas últimas moléculas, es decir, los compuestos de la presente invención, no provocan hiperactividad hasta unas dosis muy altas (Tabla 3). Mientras los TI de las bencilpiperidinas ensayadas con gran potencia *in vivo* oscilan entre 1 y 8, los TI de sus contrapartidas bencilidenpiperidina se encuentran en un rango notablemente más alto, entre 46 y 64 o superior. No se esperaba este perfil notablemente diferente después de una modificación estructural aparentemente menor.

Los antagonistas de NR2B con un alto TI pueden ser particularmente ventajosos para la farmacoterapia de enfermedades que puedan tratarse con antagonistas de NR2B. Entre las bencilidenpiperidinas existen compuestos con una gran eficacia en el modelo de dolor persistente y con un alto índice terapéutico. Los compuestos de la presente invención poseen un perfil mucho más favorable en referencia al posible uso terapéutico que los compuestos anteriormente patentados.

Entre los trastornos que puedan ser beneficiosamente tratados con los antagonistas de NMDA que actúan en el sitio NR2B, tal como fue analizado recientemente por Loftis [Pharmacology & Therapeutics, 97, 55-85 (2003)] se incluyen la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la excitotoxicidad provocada por hipoxia e isquemia, trastornos por ataques, abuso de medicamentos, y el dolor, especialmente el dolor neuropático, inflamatorio y visceral de cualquier origen [Eur. J. Pharmacol., 429, 71-78 (2001)].

Debido a su escasa tendencia a provocar efectos secundarios en comparación con los antagonistas no selectivos de NMDA, los antagonistas selectivos de NR2B pueden ser útiles en aquellas enfermedades en las cuales los antagonistas de NMDA pueden resultar eficaces, por ejemplo la esclerosis lateral amiotrófica [Neurol. Res., 21, 309-12 (1999)], síndromes de abstinencia por ejemplo del alcohol, opioides o cocaína [Drug and Alcohol Depend., 59, 1-15 (2000)], espasmo muscular [Neurosci. Lett., 73, 143-148 (1987)], demencia de diversos orígenes [Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397-406 (2000)], la ansiedad, depresiones, migrañas, hipoglucemia, trastornos degenerativos de la retina (por ejemplo retinitis de CMV), glaucoma, asma, tinnitus, pérdida auditiva [Drug News Perspect 11, 523-569 (1998) y solicitud de patente internacional WO 00/00197].

En consecuencia, las cantidades efectivas de los compuestos de la invención pueden utilizarse provechosamente para tratar lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal, la tolerancia y/o dependencia a los tratamientos del dolor con opioides, síndromes de abstinencia del abuso de drogas, por ejemplo alcohol, opioides o cocaína, trastornos isquémicos del SNC, trastornos neurodegenerativos crónicos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, dolor y estados de dolores crónicos, por ejemplo el dolor neuropático.

Los compuestos de la invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser utilizados como tales o adecuadamente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones (medicamentos) pueden tener

forma sólida, líquida o semilíquida y se les pueden añadir adyuvantes farmacéuticos y materiales coadyuvantes, que se utilizan comúnmente en la práctica, tales como vehículos, excipientes, diluyentes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, agentes influyentes en el pH y en la presión osmótica, agentes de sabor o aromatizantes, así como aditivos promotores de la formulación o suministradores de la formulación.

5 La dosis necesaria para ejercer el efecto terapéutico puede variar dentro de amplios márgenes y se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular dependiendo del grado de la enfermedad, la condición y el peso corporal del paciente a tratar, así como de la sensibilidad del paciente al ingrediente activo, la vía de administración y el número de tratamientos diarios. La dosis concreta del ingrediente activo que se debe utilizar puede ser determinada 10 con toda seguridad por el médico experto en la materia según el conocimiento del paciente a tratar.

15 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo de acuerdo con la presente invención contienen normalmente de 0,01 a 100 mg de ingrediente activo en una única unidad de dosificación. Por supuesto, es posible que la cantidad de ingrediente activo en algunas composiciones supere los límites superiores o inferiores anteriormente citados.

20 Formas sólidas de las composiciones farmacéuticas son, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas, píldoras o ampollas de polvo liofilizado que sirven para la preparación de inyecciones. Composiciones líquidas son las composiciones inyectables e infusibles, medicamentos líquidos, fluidos y gotas para su envasado. Composiciones semilíquidas pueden ser ungüentos, bálsamos, cremas, mezclas para agitar y supositorios.

25 Para la administración sencilla es conveniente que las composiciones farmacéuticas comprendan unidades de dosificación que contengan la cantidad de ingrediente activo que se deba administrar en una vez, o en unas pocas veces, o una media, tercera o cuarta parte del mismo. Estas unidades de dosificación son, por ejemplo, pastillas ranuradas que permiten su división en dos o en cuatro con el fin de administrar exactamente la cantidad necesaria del ingrediente activo.

30 Las pastillas pueden estar revestidas de una capa soluble en ácido para garantizar la liberación del contenido de ingrediente activo después de abandonar el estómago. Estas pastillas están recubiertas entéricamente. Se puede conseguir también un efecto similar encapsulando el ingrediente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden contener, por ejemplo, lactosa o almidón como excipientes, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o pasta de almidón como ligantes o agentes de granulación. Se añaden como agentes de desintegración almidón de patata o celulosa microcristalina, pero se puede utilizar también ultra-amilopectina o caseína formaldehído. Se pueden utilizar como antiadhesivos y lubricantes talco, ácido silícico coloidal, estearina, estearato de calcio o de magnesio.

40 La pastilla puede fabricarse, por ejemplo, por granulación en húmedo, seguida de prensado. Los ingredientes activos y excipientes mezclados, si es el caso también parte de los desintegrantes, están granulados en una solución acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica de los ligantes, en un equipo apropiado, posteriormente el granulado se seca. Los demás desintegrantes, lubricantes y agentes antiadhesivos se añaden al granulado seco y la mezcla se prensa en una pastilla. En determinados casos, las pastillas están fabricadas con una ranura de división en dos para facilitar su administración.

45 Se pueden fabricar las pastillas directamente a partir de la mezcla de ingrediente activo y los coadyuvantes adecuados mediante prensado. En ciertos casos, las pastillas revestirse empleando los aditivos comúnmente utilizados en la práctica farmacéutica, por ejemplo estabilizantes, aromatizantes, agentes colorantes, por ejemplo azúcares, derivados de celulosa (metil- o etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc.), polivinilpirrolidona, fosfato de calcio, carbonato de calcio, colorantes alimentarios, lacas alimenticias, aromatizantes, pigmentos de óxido de hierro, etc. En caso de cápsulas, la mezcla del ingrediente activo y los coadyuvantes se rellena en cápsulas.

50 Las composiciones orales líquidas, por ejemplo suspensiones, jarabes o elixires, pueden elaborarse utilizando agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes colorantes y aromatizantes.

55 Para la administración rectal, la composición se formula en supositorios o enemas. El supositorio puede contener, además del ingrediente activo, un vehículo denominado adeps para supositorios. Los vehículos pueden ser aceites vegetales tales como aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> (preferentemente los vehículos con nombre comercial Witepsol). El ingrediente activo se mezcla homogéneamente con el adeps para formar el supositorio fundido y éste se moldea.

60 Para la administración parenteral, la composición se formula como solución inyectable. Para fabricar la solución inyectable se disuelven los ingredientes activos en agua destilada y/o en diferentes disolventes orgánicos como glicol éteres, en algunos casos en presencia de solubilizantes, por ejemplo monolaurato, monooleato o monoestearato de polioxietilensorbitano (Tween 20, Tween 60, Tween 80). La solución inyectable puede contener también distintos coadyuvantes tales como agentes conservantes, por ejemplo tetraacetato de etilendiamina, así como agentes de ajuste de pH y tampones, y en ciertos casos anestésicos locales, por ejemplo lidocaína. La solución inyectable que contiene el ingrediente activo de la invención se filtra antes de rellenarse las ampollas y se esteriliza después del llenado.

Si el ingrediente activo es higroscópico, entonces puede ser estabilizado por liofilización.

*Método de caracterización*

Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector de masas selectivo (LC/MS) utilizando el sistema de cromatografía Binary Gradient HP 1100 con un 5 Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn), controlado por el software ChemStation. Se utilizó un detector matriz de diodos HP para obtener los espectros UV a 225 y 240 nm. Todos los experimentos se realizaron en un espectrómetro de tipo cuádruplo HP MSD (Agilent, Waldbronn) equipado con una fuente de ionización por electropulverización para determinar la estructura.

10 Los productos sintetizados se disolvieron en 1 ml de DMSO (Aldrich, Alemania). Se diluyeron 100  $\mu$ l de cada solución con DMSO hasta un volumen de 1.000  $\mu$ l. Los análisis cromatográficos se realizaron en un Discovery RP C-16 Amida, columna de 5 cm x 4,6 mm x 5  $\mu$ m de Supelco (Bellefonte, Pennsylvania) con un caudal de 1 ml/minuto para la clasificación. Los compuestos obtenidos se caracterizaron por su valor  $k'$  (pureza, factor de capacidad). Los factores  $k'$  son evaluados por medio de la siguiente fórmula:

15

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

donde  $k'$  = factor de capacidad,  $t_R$  = tiempo de retención y  $t_0$  = tiempo de retención del eluyente.

20 El eluyente A era ácido trifluoroacético (TFA) (Sigma, Alemania) que contenía un 0,1% de agua, el eluyente B era acetonitrilo al 95% (Merck, Alemania) que contenía un 0,1% de TFA y un 5% del eluyente A. Se utilizó la elución a gradiente, empezando con un 100% del eluyente A y procesando hasta un 100% del eluyente B durante un período de 5 minutos.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin pretender limitación alguna.

*Ejemplo 1*

30 2-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida

1a) *1-bencil-4-bencilidenpiperidina*

35 Bajo argón, a una solución agitada de 133,2 g (704 mmol) de N-bencil-4-piperidona (Aldrich) y 161 g (705 mmol) de dietil éster de ácido bencilfosfónico (Aldrich) en 1.350 ml de dimetilformamida se le añaden, a 0°C, 40,5 g (60%, 37,5 mmol) de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 20°C, se añaden gota a gota 100 ml de etanol, se vierte en 1.500 ml de agua y se extrae con dietil éter. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. Se utiliza el producto bruto en el paso siguiente. Pto. fus.: aceite.

40 1b) *clorhidrato de 4-bencilidenpiperidina*

A una solución agitada de la 1-bencil-4-bencilidenpiperidina bruta (~ 704 mmol) previamente obtenida en 2 l de 45 dicloroetano, se añaden gota a gota, a 0°C, 80 ml (741 mmol) de cloroformiato de 1-cloroetilo. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y se coloca a reflujo durante 1 hora, a continuación se concentra y disuelve el residuo en 1 l de metanol y se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se cristaliza con acetona para producir 103,25 g (70,1%) del compuesto del título. Pto. fus.: 186°C (acetona).

1c) *etil éster de ácido (4-bencilidenpiperidin-1-il)oxoacético*

50 A una solución agitada de 103,25 g (0,492 mol) de clorhidrato de 4-bencilidenpiperidina y 144,55 ml (1,039 mol) de trietilamina en 1 l de cloroformo, se añaden gota a gota, por debajo de 10°C, 55,75 ml (0,499 mol) de cloruro de etiloxalilo y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añaden a la mezcla 200 ml de agua y 200 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 8%, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se utiliza el producto bruto en el paso siguiente. Pto. fus.: aceite.

55 1d) *ácido (4-bencilidenpiperidin-1-il)oxoacético*

A una solución agitada del etil éster de ácido (4-bencilidenpiperidin-1-il)oxoacético bruto (~ 0,492 mol) previamente obtenido en 200 ml de etanol, se añade una disolución de 27,6 g (0,69 mol) de hidróxido de sodio en 300 ml de agua y 500 ml de etanol. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfría y se 60 acidifica con ácido clorhídrico. Se recoge el sólido precipitado, se lava con agua, produciendo 107,32 g (88,9%) del compuesto del título. Pto. fus.: 125°C (etanol-agua).

1e) *2-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida*

65 Una mezcla de 49 mg (0,2 mmol) de ácido (4-bencilidenpiperidin-1-il)oxoacético, 33  $\mu$ l (0,24 mmol) de trietilamina, 30 mg (0,2 mmol) de 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona [J. Chem. Soc., 321. (1938)], 79,6 mg (0,21 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, (Advanced Chem. Tech.)] y 1 ml de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se purifica la mezcla de reacción por cromatografía

# ES 2 302 214 T3

en columna utilizando Kieselgel 60 (Merck) como adsorbente y tolueno:metanol = 4:1 como eluyente. La calidad y cantidad de producto se determinan por el método HPLC-MS tal como se ha descrito anteriormente.  $k' = 9,66$ .

Utilizando el procedimiento anteriormente descrito se preparan los compuestos de fórmula (I) siguientes:

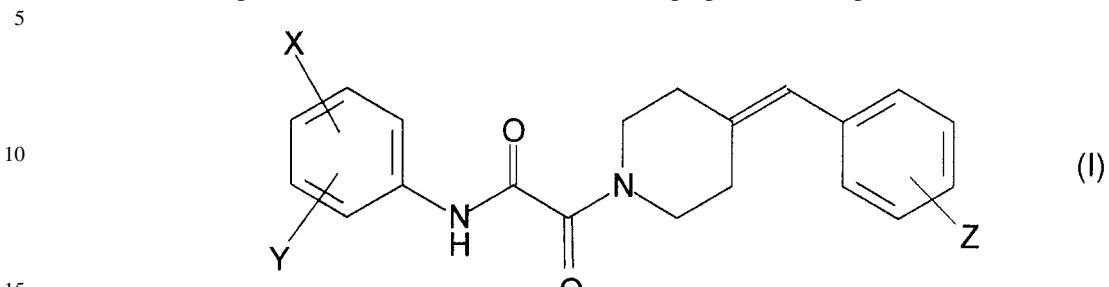


TABLA 5

20

25

30

35

40

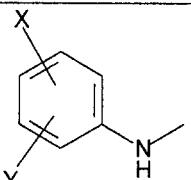
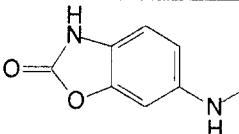
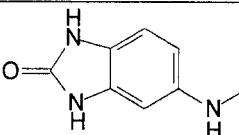
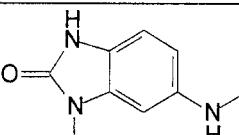
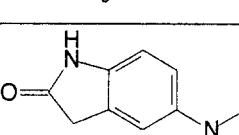
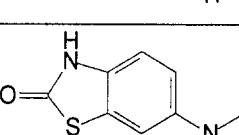
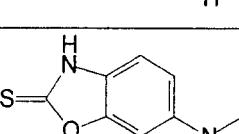
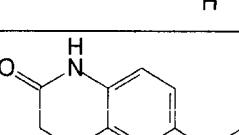
45

50

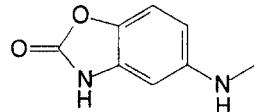
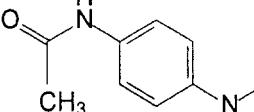
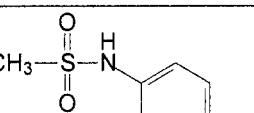
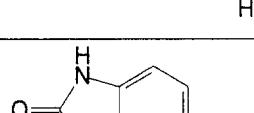
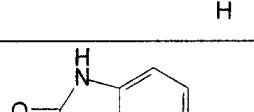
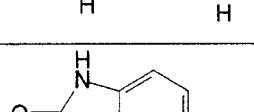
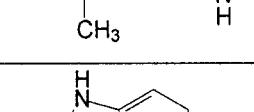
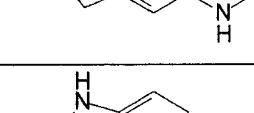
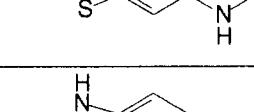
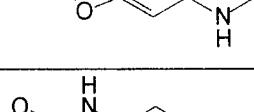
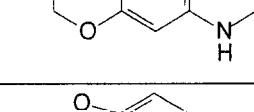
55

60

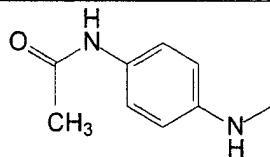
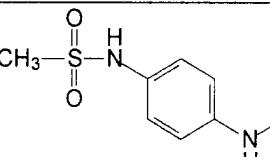
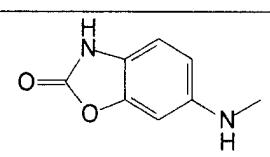
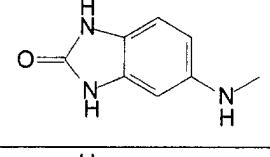
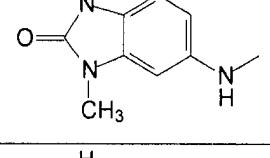
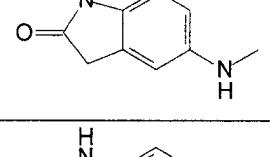
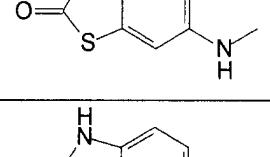
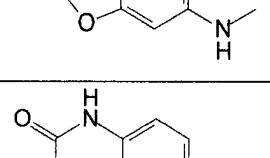
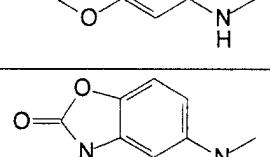
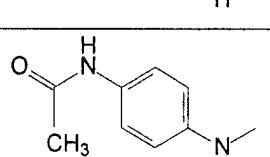
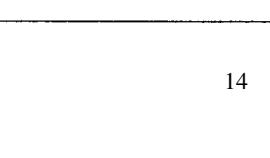
65

Nº		Z	$k'$
1		H	9,66
2		H	8,694
3		H	9,29
4		H	8,99
5		H	10,27
6		H	10,66
7		H	9,78

## ES 2 302 214 T3

5	8		H	9,73
10	9		H	9,385
15	10		H	9,55
20	11		4-Cl	10,73
25	12		4-Cl	10,01
30	13		4-Cl	10,38
35	14		4-Cl	10,18
40	15		4-Cl	11,29
45	16		4-Cl	11,62
50	17		4-Cl	10,766
55	18		4-Cl	10,656

## ES 2 302 214 T3

5	19		4-Cl	10,52
10	20		4-Cl	10,74
15	21		4-CH <sub>3</sub>	10,69
20	22		4-CH <sub>3</sub>	9,48
25	23		4-CH <sub>3</sub>	10,06
30	24		4-CH <sub>3</sub>	10,05
35	25		4-CH <sub>3</sub>	10,97
40	26		4-CH <sub>3</sub>	11,4
45	27		4-CH <sub>3</sub>	10,44
50	28		4-CH <sub>3</sub>	10,3
55	29		4-CH <sub>3</sub>	10,21

ES 2 302 214 T3

5	30		4-CH <sub>3</sub>	10,44
10	31		4-CH <sub>3</sub> O	9,58
15	32		4-CH <sub>3</sub> O	8,86
20	33		4-CH <sub>3</sub> O	9,27
25	34		4-CH <sub>3</sub> O	9,05
30	35		4-CH <sub>3</sub> O	10,27
35	36		4-CH <sub>3</sub> O	10,73
40	37		4-CH <sub>3</sub> O	9,65
45	38		4-CH <sub>3</sub> O	9,542
50	39		4-CH <sub>3</sub> O	9,39
55	40		4-CH <sub>3</sub> O	9,64
60				
65				

5	41		4-F	8,29
10	42		4-F	7,77

15

Ejemplo 2

*Preparación de composiciones farmacéuticas*

20

a) *Pastillas*

Se mezclan 0,01-50% del ingrediente activo de fórmula (I), 15-50% de lactosa, 15-50% de almidón de patata, 5-15% de polivinilpirrolidona, 1-5% de talco, 0,01-3% de estearato de magnesio, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 2-7% de ultra-amilopectina, a continuación se granulan por granulación en húmedo y se prensan en pastillas.

25

b) *Grageas, pastillas revestidas por una película*

Las pastillas elaboradas según el método descrito anteriormente son revestidas con una capa compuesta por una película entero- o gastosoluble, o de azúcar y talco. Se alisan las grageas mediante una mezcla de cera de abeja y cera de carnuba.

30

c) *Cápsulas*

Se mezclan cuidadosamente 0,01-50% del ingrediente activo de fórmula (I), 1-5% de lauril sulfato de sodio, 15-50% de almidón, 15-50% de lactosa, 1-3% de dióxido de silicio coloidal y 0,01-3% de estearato de magnesio, se pasa la mezcla por un tamiz y se rellenan con ella cápsulas de gelatina dura.

35

d) *Suspensiones*

40

Ingredientes: 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I), 0,1-2% de hidróxido de sodio, 0,1-3% de ácido cítrico, 0,05-0,2% de nipagina (4-hidroxibenzoato de metil-sodio), 0,005-0,02% de nipasol, 0,01-0,5% de carbopol (ácido poliacrílico), 0,1-5% de etanol al 96%, 0,1-1% de agente aromatizante, 20-70% de sorbitol (solución acuosa al 70%) y 30-50% de agua destilada.

45

A la solución de nipagina y ácido cítrico en 20 ml de agua destilada se le añade el carbopol en pequeñas partes y bajo fuerte agitación y se deja reposar la solución durante 10-12 horas. A continuación se añaden agitando el hidróxido de sodio en 1 ml de agua destilada, la solución acuosa de sorbitol y finalmente aroma etanólico de frambuesa. A este vehículo se añade el ingrediente activo en pequeñas partes y se suspende con un homogeneizador de inmersión. Finalmente se rellena la suspensión hasta el volumen final deseado con agua destilada y el jarabe de la suspensión pasa por un equipo de molienda coloidal.

50

e) *Supositorios*

55

Para cada suppositorio, se mezclan cuidadosamente 0,01-15% de ingrediente activo de fórmula (I) y 1-20% de lactosa, luego se funde un 50-95% de adeps para supositorios (por ejemplo Witepsol 4), se enfriá a 35°C y se mezcla en éste la mezcla de ingrediente activo y lactosa en el homogeneizador. Se moldea la mezcla obtenida en formas refrigeradas.

60

f) *Composiciones para ampollas de polvo liofilizado*

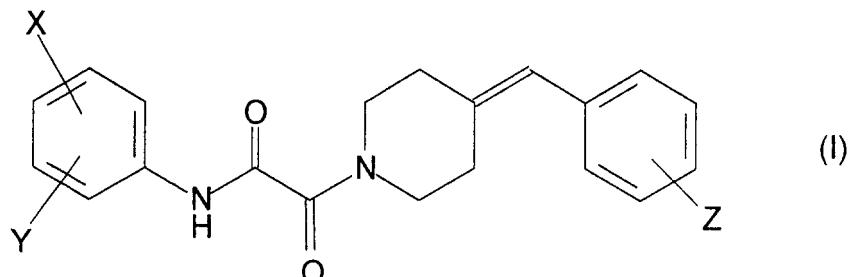
65

Se elabora una solución al 5% de manitol o lactosa con agua bidestilada para inyecciones y se filtra la solución para obtener una solución estéril. También se elabora una solución al 0,01-5% del ingrediente activo de fórmula (I) con agua bidestilada para inyecciones y se filtra esta solución para obtener una solución estéril. Se mezclan ambas soluciones bajo condiciones asepticas, se rellenan ampollas con partes de 1 ml, se liofiliza el contenido de las ampollas y éstas se cierran bajo nitrógeno. Se disuelve el contenido de las ampollas en agua estéril o en un 0,9% de una solución acuosa estéril (fisiológica) de cloruro de sodio antes de su administración.

## REIVINDICACIONES

## 1. Nuevos derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I)

5



20 donde

X e Y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, arilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, aralquilamino opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilsulfonamido(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcanoilamido(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, un grupo arilsulfonamido, alquilsulfoniloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), carboxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-(CO)-NH-, sulfamoil [NH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>], formil [-CHO], aminometil [-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>], hidroximetil, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)metilo, halometilo, tetrazolilo, o grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxcarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcanoiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenil o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) opcionalmente sustituidos con grupos amino, o

35 los grupos X e Y contiguos, en caso dado junto con uno o más heteroátomos adicionales idénticos o diferentes y los grupos -CH= y/o -CH<sub>2</sub>-, pueden formar un anillo homo- o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, preferentemente un anillo morfolina, pirrol, pirrolidina, oxo- o tioxopirrolidina, pirazol, pirazolidina, imidazol, imidazolidina, oxo- o tioxoimidazol o imidazolidina, 1,4-oxazina, oxazol, oxazolidina, oxo- o tioxooxazolidina, oxo- o tioxotiazolidina o 3-oxo-1,4-oxazina,

40 Z es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo nitro, amino, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

enantiómeros ópticos, racematos y sales de los mismos.

## 2. Compuesto según la reivindicación 1 que pertenece al siguiente grupo de derivados de 4-bencilidenpiperidina:

45

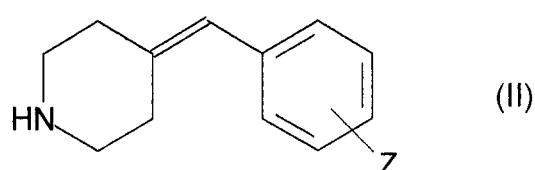
- 2-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,
- 2-(4-bencilidenpiperidin-1-il)-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,
- 2-[4-(4-clorobenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,
- 2-[4-(4-clorobenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-5-il)acetamida,
- 2-[4-(4-clorobenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,
- 2-[4-(4-metilbenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-5-il)acetamida,
- 2-[4-(4-metilbenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,
- 2-[4-(4-metoxibenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-5-il)acetamida,
- 2-[4-(4-metoxibenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol-6-il)acetamida,
- N-(4-metanosulfonilaminofenil)-2-[4-(4-metoxibenciliden)piperidin-1-il]-2-oxoacetamida
- 2-[4-(4-fluorobenciliden)piperidin-1-il]-2-oxo-N-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)acetamida,

65 y sus enantiómeros ópticos, racematos y sales de los mismos.

3. Composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I), donde los significados de X, Y, Z son tal como se mencionan en la reivindicación 1, o de sales de los mismos, como ingredientes activos, y materiales coadyuvantes que se utilizan comúnmente en la práctica, tales como vehículos, excipientes, diluyentes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, agentes influyentes en el pH y en la presión osmótica, del sabor o aromatizantes, así como aditivos promotores de formulación o suministradores de formulación.

4. Proceso para preparar los derivados de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I), donde los significados de X, Y, Z son tal como se mencionan en la reivindicación 1, **caracterizado** porque

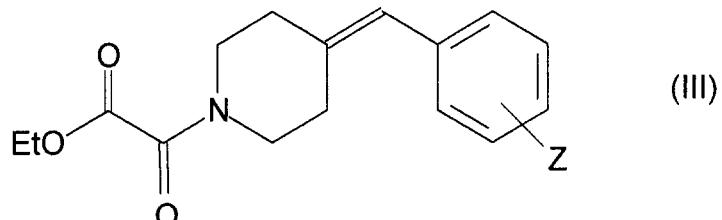
10 se somete a reacción una amina secundaria de fórmula (II)



25 donde Z tiene el mismo significado que el dado en la fórmula (I),

con cloruro de etiloxalilo, en un disolvente adecuado, en presencia de una base,

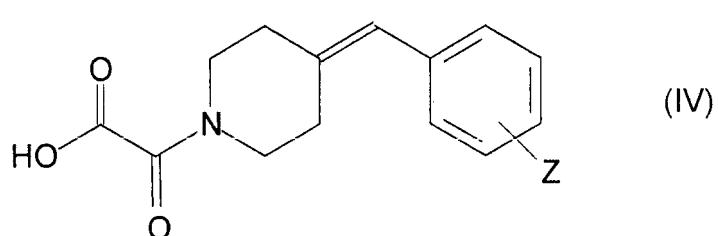
30 se saponifica el compuesto éster de fórmula (III) obtenido



45 donde Z tiene el mismo significado que el dado en la fórmula (I),

50 con un hidróxido alcalino y

se somete a reacción la oxalamida de ácido obtenida de fórmula (IV)



65

donde el significado de Z es tal como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I),

o un derivado reactivo del mismo, con una anilina de fórmula (V)

5

10

15

20

25

30

35

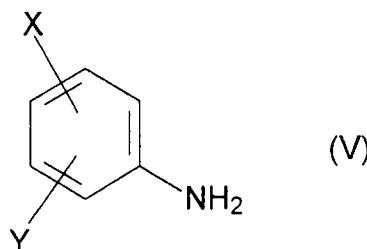
45

50

55

60

65



donde los significados de X e Y son los mencionados anteriormente para la fórmula (I),

en diclorometano,

posteriormente se transforman opcionalmente los derivados de 4-bencilidenpiperidina así obtenidos de fórmula (I), donde los significados de X, Y, Z son tal como se han mencionado en la reivindicación 1, en otros compuestos de fórmula (I) mediante la introducción de nuevos sustituyentes y/o la modificación o eliminación de los existentes y/o mediante la formación de una sal y/o mediante la liberación del compuesto de fórmula (I) de las sales por métodos conocidos.

5. Proceso según la reivindicación 4, **caracterizado** porque se somete a reacción un derivado activo del ácido carboxílico de fórmula (IV), donde el significado de Z es el dado en la reivindicación 1, con la anilina de fórmula (V), en la cual los significados de X e Y son los dados en la reivindicación 1, en presencia de una base.

6. Proceso según la reivindicación 4, **caracterizado** porque se somete a reacción el ácido carboxílico de fórmula (IV), donde el significado de Z es el dado en la reivindicación 1, con la anilina de fórmula (V), donde los significados de X e Y son los dados en la reivindicación 1, en presencia de trietilamina y O-de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) en dimetilformamida.

7. Proceso para la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen un efecto antagonista selectivo del receptor de NMDA NR2B, **caracterizado** porque se mezcla un derivado de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I), donde los significados de X, Y, Z son los dados en la reivindicación 1, o sus enantiómeros ópticos o racematos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes activos y materiales coadyuvantes, los cuales se utilizan comúnmente en la práctica, por ejemplo vehículos, excipientes, diluyentes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, agentes influyentes en el pH y en la presión osmótica, del sabor o aromatizantes, así como aditivos promotores de formulación o suministradores de formulación.

8. Utilización de un derivado de 4-bencilidenpiperidina de fórmula (I), donde los significados de X, Y, Z son los dados en la reivindicación 1, o de sus enantiómeros ópticos o racematos o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y alivio de los síntomas de las siguientes enfermedades en mamíferos, incluidos los seres humanos: lesión traumática cerebral o de la médula espinal, lesión neuronal asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), esclerosis lateral amiotrófica, tolerancia y/o dependencia al tratamiento con opioides del dolor, síndromes de abstinencia por ejemplo de alcohol, opioides o cocaína, trastornos isquémicos del SNC, trastornos neurodegenerativos crónicos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, dolor y estados de dolor crónicos como dolor neuropático o dolor asociado al cáncer, epilepsia, ansiedad, depresión, migraña, psicosis, espasmo muscular, demencia de diversos orígenes, hipoglucemia, trastornos degenerativos de la retina, glaucoma, asma, tinnitus, pérdida auditiva inducida por antibióticos del tipo aminoglicósido.