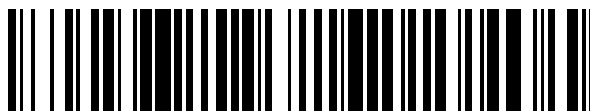


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 029**

51 Int. Cl.:
C07C 235/28 (2006.01)
C07C 235/26 (2006.01)
C07D 303/46 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770295 .3**
96 Fecha de presentación: **06.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1773757**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **AGONISTAS DE TRPV1, FORMULACIONES QUE LOS CONTIENEN Y USOS DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
30.07.2004 IT MI20041566

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
INDENA S.P.A.
VIALE ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

72 Inventor/es:
MORAZZONI, Paolo;
RIVA, Antonella;
FONTANA, Gabriele;
APPENDINO, Giovanni y
DI MARZO, Vincenzo

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 370 029 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

Agonistas de TRPV1, formulaciones que los contienen y usos de los mismos

- 5 La presente invención se refiere a derivados de ácido ricinoleico con actividad agonista hacia el receptor vaniloide tipo 1.

Antecedentes de la invención

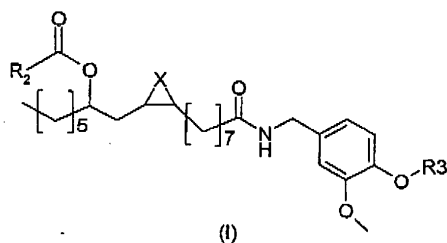
- 10 El receptor vaniloide tipo 1 (VR1 o TRPV1) pertenece a la amplia familia de canales catiónicos receptores de potencial transitorio (TRPV) con seis dominios transmembrana. El TRPV1 es el único canal TRPV del que se conoce actualmente que se activa mediante algunos productos naturales, siendo la capsaicina y resiniferatoxina las más conocidas y estudiadas (Sterner y Szallasi, Trends Pharmacol. Sci. 1999, 20, 459-465). Se reconoce hasta la fecha que, mientras que otros canales TRPV, tales como TRPV2, TRPV3 y TRPV4 (también conocidos como "receptores similares a VR1 (VRL)"), son solamente sensibles a estímulos mecánicos, osmóticos o térmicos y en principio se distribuyen de manera uniforme en los diversos tejidos de mamíferos, el TRPV1 actúa específicamente como integrador molecular de la estimulación de dolor inducida, por ejemplo, por calor, protones y toxinas vegetales y se expresa principalmente en fibras tipo C y A δ sensoriales periféricas (Gunthorpe *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 2002, 23, 183-191).

- 20 Estudios de deficiencia de VR1 en ratones transgénicos demostraron inequívocamente el papel del TRPV1 en la parcial percepción y transmisión de dolor "térmico" o "inflamatorio" (Caterina *et al.*, Science 2000, 288, 306-313; Davis *et al.*, Nature 2000, 405, 183-187). Otros estudios sugirieron que el TRPV1 también está implicado en trastornos inflamatorios intestinales (Yiangou *et al.*, Lancet 2001, 357, 1338-1339), dolor neuropático (Walker *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 56-62), incontinencia fecal y tos patológica (Chung y Chang, Pulm. Pharmacol. Ther. 2002, 15, 335-338). El TRPV1 desempeña aparentemente un papel fundamental también en el control de la función de la vejiga urinaria (Birder *et al.*, Nat. Neurosci. 2002, 5, 856-860) y en el control de la plasticidad neuronal, temperatura corporal, ingestión de alimentos, gasto de energía y movimiento (Di Marzo *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 2001, 420, 123-131).

- 30 Las neuronas que expresan receptores TPRV1 pueden insensibilizarse inmediatamente tras la activación mediante algunos agonistas, tales como capsaicina. Desde el punto de vista práctico, la sensación de quemazón inicial debida a la acción del agonista se supera mediante un efecto paradójico. La taquifilaxia de VR1 también puede deberse a otros efectos médicos descritos para capsaicina y pimiento picante, tales como los efectos antiinflamatorios y antieméticos bien conocidos y el efecto neuroprotector frente a excitotoxicidad de glutamato. También se usan la capsaicina y su análogo resiniferatoxina en el tratamiento de la incontinencia urinaria (en el que los extremos nerviosos caracterizados por la presencia de VR participan en la transmisión del reflejo de vaciado de la vejiga), mientras que los derivados de capsaicina sintéticos, siendo el olvanilo el más conocido, se han patentado como analgésicos orales. La industria farmacéutica, sin embargo, sorprendentemente todavía está interesada en el desarrollo de agonistas de TRPV1 más potentes.

Descripción de la invención

- 45 Los compuestos de la invención tienen la siguiente fórmula general (I)



en la que

- 50 X representa dos átomos de hidrógeno, un enlace π , oxígeno o metileno;

R2 es un residuo de arilalquilo o arilo C₆-C₁₂;

R3 es hidrógeno, 2-hidroxietilo o 2-aminoetilo.

- 55 R2 es preferiblemente fenilo, bencilo o fenetilo y R3 es preferiblemente hidrógeno.

Estos compuestos son agonistas de TPVR1 potentes y son por tanto útiles para el tratamiento del dolor o la

incontinencia urinaria o trastornos inflamatorios intestinales.

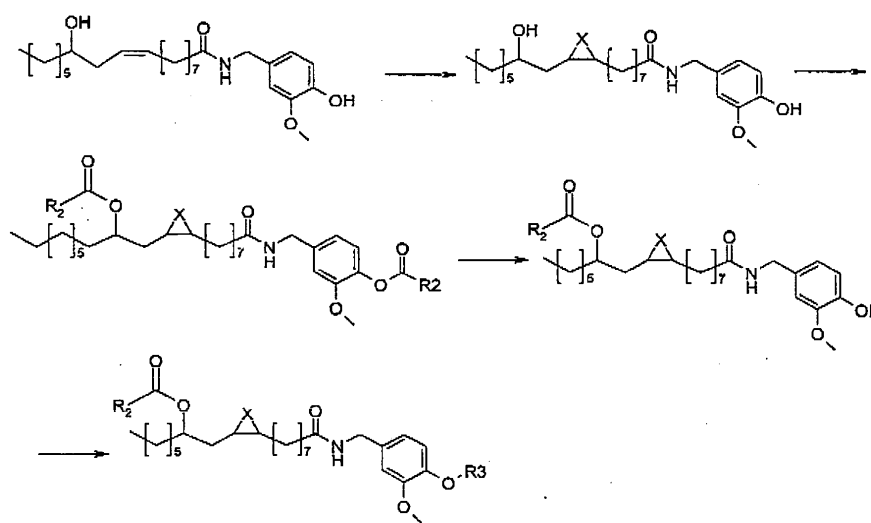
La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I) como principios activos en una cantidad eficaz.

5 Los compuestos de la invención pueden estar en forma racémica o enantioméricamente pura, más preferiblemente 12R. La configuración del doble enlace puede ser E o Z, más preferiblemente Z. La presente invención también incluye sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

10 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por ejemplo a través de los métodos notificados a continuación en el presente documento; pueden elegirse otros reactivos y materiales de partida con el fin de obtener otros compuestos de fórmula (I).

15 Según el enfoque sintético más sencillo, los compuestos de la invención se preparan a partir de vanilamida del ácido ricinoleico, según el esquema 1.

Esquema 1

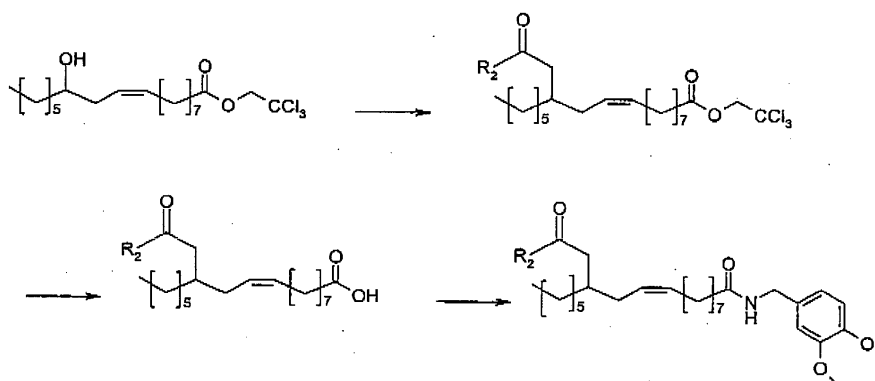


20 La vanilamida del ácido ricinoleico, preparada según la bibliografía, se somete opcionalmente a ciclopropanación o epoxidación y se esterifica el producto intermedio resultante con un agente de acilación apropiado. Los derivados de ácidos carboxílicos activados adecuados para la esterificación son haluros de ácido, especialmente cloruros, así como aductos o anhídridos mixtos con carbodiimida, según los métodos conocidos en la técnica. El éster del para-hidroxilo del residuo de vanilamina se hidroliza posteriormente de manera selectiva para dar el correspondiente derivado de hidroxilo, que es un objeto de la presente invención. Si se desea, el hidroxilo fenólico puede esterificarse posteriormente con un residuo de hidroxietilo o aminoetilo.

Alternativamente, los productos intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención también pueden obtenerse partiendo de ricinoleato de tricloroetanol según el esquema 2.

30

Esquema 2



El ricinoleato de tricloroetanol, preparado según la bibliografía, se acila en la posición 12 con un ácido carboxílico activado, de manera similar a lo que se notificó anteriormente. Entonces se hidroliza de manera selectiva el éster tricloroetilico para dar ácido 12-acilricinoleico que se convierte posteriormente en amida mediante condensación con vanilamina.

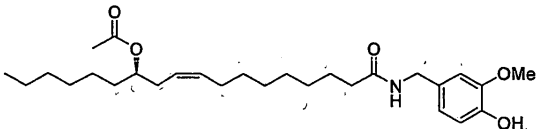
5

Los mismos métodos pueden aplicarse satisfactoriamente al trans y 12-S tanto *in vitro* como *in vivo*.

10

El efecto *in vitro* de los compuestos de fórmula (I) sobre el TRPV1 se estudió midiendo la concentración de calcio intracelular en células HEK-293 (que sobreexpresan TRPV1 humano); se tomó la concentración de calcio en presencia de ionomicina 4 μ M como el valor de referencia máximo (Hayes *et al.*, Pain 2000,88,205-215). Se notifican los resultados en la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Valores de pCE50 para TPVR1 en DMSO y metanol

Estructura	pCE ₅₀ DMSO	pCE ₅₀ metanol
Capsaicina		
Compuesto del ejemplo 15	8,27 ± 0,15	8,39 ± 0,18
Acetilrinvanil		
Compuesto del ejemplo 2 y ejemplo 6	9,99 ± 0,14	10,18 ± 0,17
Compuesto del ejemplo 9	9,89 ± 0,16	9,54 ± 0,11
Compuesto del ejemplo 12	9,92 ± 0,14	9,80 ± 0,10
 Compuesto preparado según Appendino <i>et al.</i> , J. Med. Chem. 2002, 45, 3739-3745	9,30 ± 0,19	9,40 ± 0,18

15

También se evaluó la actividad del compuesto del ejemplo 2 en ratas a través de la prueba *in vivo* de incontinencia urinaria inducida.

20

Se anestesiaron ratas Sprague Dawley (250 ± 10 g) con hidrato de cloral. Se abrió la vejiga urinaria a través de una incisión a lo largo de la línea mediana del abdomen, y se retiró el tejido adiposo alrededor de la uretra y uréteres. Entonces se ató la uretra proximal con hilo quirúrgico no absorbible para crear una obstrucción uretral parcial. Tras 8 semanas, se observó alteración de la funcionalidad de la vejiga y se alteró el patrón cistométrico, aumentando particularmente el número de micciones por hora.

25

El día del tratamiento, se solubilizaron en etanol el compuesto del ejemplo 2, el compuesto preparado según Appendino *et al.* y resiniferatoxina como patrón de referencia y se instilaron en la vejiga a la concentración de 50 nM. La instilación duró 30 min.: durante este periodo se apagó la bomba de infusión para la solución salina. Tras la incubación, se vació la vejiga de cualquier disolución de medicamento, entonces se encendió de nuevo la bomba de infusión.

30

Se observó un aumento significativo en el número de micciones por hora en animales operados no tratados. Por el contrario, en animales tratados con el compuesto de la invención y con resiniferatoxina el número de micciones permaneció similar al de animales no operados. También se observó actividad muy baja también para el producto de Appendino *et al.*

35

Se notifican los resultados del experimento en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

Tratamiento	N.º de micciones por hora
Ratas sanas (etanol)	18 ± 2
Ratas operadas (etanol)	30 ± 2
Compuesto del ejemplo 2	19 ± 2
Compuesto según Appendino <i>et. al.</i>	25 ± 3
Resiniferatoxina	17 ± 2

40

Como agonistas potentes del receptor TPRV1, los compuestos (I) pueden usarse en el tratamiento de la incontinencia urinaria, en el alivio del dolor neuropático y en la terapia de trastornos intestinales inflamatorios.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos (I) en combinación con diluyentes o vehículos adecuados. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a través de diferentes vías de administración, por ejemplo a través de la vía oral, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural o intracerebroventricular. Los vehículos adecuados para formulaciones inyectables comprenden aceites, propilen- o etilenglicol, solución fisiológica, etanol, aceites vegetales y miristato de isopropilo u otros disolventes usados comúnmente para la preparación de disoluciones inyectables.

Para preparar formulaciones inyectables, los compuestos de la invención pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en disolventes acuosos, tales como solución fisiológica, dextrosa al 5% o disolventes no acuosos tales como aceite vegetal, glicéridos sintéticos saturados, ésteres de ácidos alifáticos de cadena larga o propilenglicol. Las formulaciones también pueden incluir excipientes convencionales, tales como agentes de solubilización, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, agentes estabilizantes y conservantes.

Para el uso tópico, los compuestos de la invención pueden formularse como cremas o pomadas.

La composición farmacéutica de la invención puede usarse:

- para aliviar el dolor provocado por neuralgia posherpética, neuropatía diabética, síndrome posmastectomía, algodistrofia, neuralgia del trigémino, dolor neuropático oral, artrosis, artritis reumatoide, fibromialgia, síndrome de Guillain-Barré;

- para aliviar el dolor no tratable provocado por neuropatía periférica bilateral;

- para aliviar el picor provocado por psoriasis, hemodiálisis, picor acuagénico, vestibulitis vulvar, notalgia parestésica, picor braquiorradial;

- para tratar cefaleas en brote, rinitis vasomotora o rinitis alérgica (como gotas intranasales);

- para tratar la hipersensibilidad de la vejiga o hiperreflexia detrusora espinal (como disolución dentro de la vejiga).

Los compuestos de la presente invención tienen un efecto analgésico potente y una actividad antiinflamatoria potencial, y las formulaciones farmacéuticas que los contienen pueden usarse para aliviar o tratar el dolor inflamatorio agudo o crónico, inflamación e incontinencia imperiosa.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales farmacológicamente aceptables, solos o en combinación apropiada, opcionalmente en mezcla con otros principios activos.

La dosis de los compuestos de la invención varía dependiendo de los estados y el peso del paciente, gravedad de la enfermedad, forma farmacéutica, vía de administración y duración, y puede establecerse por el médico experto. En principio, la dosis oscilará entre 0,1 µg y 100 mg/kg, preferiblemente entre 1 µg y 100 mg/kg/día. La preparación puede administrarse como dosis única o repetida. Los porcentajes de los compuestos en las composiciones pueden oscilar entre el 0,0001 y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,0001 y el 1% con respecto al peso de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

50 EJEMPLO I - 12,4'-Difenilacetilrinvanil

A una disolución de 1,56 g de rinvanil (3,6 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añaden 2 eq. mol. de ácido fenilacético (1,0 g, 7,2 mmoles), 2 eq. mol. de dicitlohexilcarbodiimida (1,45 g, 7,2 mmoles) y 1 eq. mol. de DMAP (440 mg, 3,6 mmoles). Se deja la reacción Rf con agitación a temperatura ambiente y se monitoriza mediante CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 Rfp= 0,31; Rfa= 0,60). Tras 3 horas se filtra la mezcla y se elimina el disolvente mediante evaporación. El producto bruto resultante puede o bien usarse como tal para la etapa posterior o bien recuperarse mediante cromatografía en columna.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 - 7,17 (m, 10 H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,87 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 7,4 Hz), 2,01 (m, 2H), 1,66 (m, 2 H), 1,52 (m, 2H), 1,29 (m a), 1,21 (m a), 0,86 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 175,5 (s), 173,9 (s), 149,3 (s), 147,6 (s), 134,4 (s), 132,1 (d), 130,4 (s), 128,3 (d), 128,6 (d), 127,1 (d), 124,2 (d), 120,8 (d), 114,4 (d), 110,8 (d), 74,8 (d), 56,0 (q), 43,5 (t), 41,8 (t), 36,9 (t), 33,5 (t), 31,8 (t),

29,5 (t), 29,3 (t), 28,18 (t), 27,4 (t), 25,8 (t), 25,2 (t), 22,6 (t), 14,2 (q).

EM-EI: 670(M+H)⁺.

5 EJEMPLO II - 12-Fenilacetilrinvanil

Se disuelve el 12,4'-difenilacetilrinvanil bruto (3,6 mmoles, calculado) del ejemplo I en diclorometano (20 ml) y se trata con 5 eq. mol. de pirrolidina (1,52 ml, 1,30 g, 18,0 mmoles). Se agita la reacción magnéticamente a temperatura ambiente y se monitoriza mediante CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 Rfp=0,8; Rfa=0,5). Tras 3 horas, se somete la reacción a tratamiento final lavando con H₂SO₄ 2 N y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se evapora y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (37 g de gel de sílice, empaquetado con éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 y eluido con 6:4, 4:6; se recogen fracciones de aproximadamente 20 ml). Se obtienen 1,6 g (80%) de fenilacetilrinvanil. El compuesto es un aceite a temperatura ambiente, pero en el congelador se solidifica para dar un polvo blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (m, 5 H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,85 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,63 (m, 2 H), 1,50 (m, 2H), 1,27 (m a), 1,20 (m a), 0,85 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 177,0 (s), 173,5 (s), 171,7 (s), 156,6 (s), 147,2 (s), 145,4 (s), 141,6 (d), 136,8 (s), 132,7 (S), 130,2 (d), 129,5 (d), 129,3 (d), 128,5 (d), 128,3 (d), 127,5 (d), 127,0 (d), 126,2 (d), 124,1 (d), 120,6 (d), 114,9 (d), 110,9 (d), 106,1 (d), 74,6 (d), 56,3 (q), 43,8 (t), 43,4 (t), 41,9 (t), 36,6 (t).4, 31,8 (t), 29,1 (t), 27,2 (t), 25,9 (t), 25,3 (t), 22,6 (t), 13,9 (q).

EM-EI: 552 (M+H)⁺.

EJEMPLO III - Ricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo

Se disuelven 3 g de ácido ricinoleico (PM=298,47; 10,07 mmoles) en 30 ml de tolueno, se le añaden 2 eq. mol. de tricloroetanol (PM=149,40; 20,14 mmoles; 3,0 g; d=1,55; 1,9 ml), 1 eq. mol. de dicitclohexilcarbodiimida (PM= 202; 10,07 mmoles; 2,0 g) y 1 eq. mol. de DMAP (PM= 122; 10,07 mmoles; 1,23 g). Se agita la mezcla resultante magnéticamente a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción mediante CCF (hexano/acetato de etilo 8:2 Rfp= 0,14; Rfa = 0,53). Tras 18 horas se filtra la mezcla y se elimina el disolvente mediante evaporación. Se purifica el producto bruto mediante filtración en gel de sílice, usando éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 como eluyente. Se obtienen 4,3 g de producto (rendimiento cuantitativo).

¹H-RMN (300 MHz): δ 5,53 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,60 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 2,44 (t, J =7,4 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,03 (m, 2H), aproximadamente 1,68 (m, 2 H), aproximadamente 1,20 (m a, 20H), 0,87 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO IV - 12-Fenilacetilricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo

Se disuelven 4,3 g de ricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo (10,7 mmoles) en 30 ml de tolueno y se le añaden 2,5 eq. mol. de ácido fenilacético (3,4 g, 25,2 mmoles), 2,5 eq. mol. de dicitclohexilcarbodiimida (5,0 g, 25,2 mmoles) y 1,5 eq. mol. de DMAP (1,8 g, 15,0 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción mediante CCF (alúmina, éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, Rfp=0,50; Rfa=0,76). Tras 30 minutos se elimina la dicitclohexilurea mediante filtración y se elimina el disolvente mediante evaporación para obtener un producto bruto, que se purifica posteriormente mediante cromatografía en columna (35 g de gel de alúmina, éter de petróleo-acetato de etilo 95:5, fracciones: aproximadamente 20 ml). Se obtienen 4,6 g de producto (84%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 5H), 5,41 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,86 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,68 (m, 2 H), 1,51 (m, 2H), aproximadamente 1,29 (m a), aproximadamente 1,21 (m a), 0,86 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO V - Ácido 12-fenilacetilricinoleico

Se disuelven 4,6 g (8,4 mmoles) de 12-fenilacetilricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo en 40 ml de una disolución de ácido acético/MeOH 1:1, entonces se le añaden 4,6 g de polvo de zinc activado con fuerte agitación, y se monitoriza la reacción mediante CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 8:2; Rfp=0,69; Rfa=0,36). Tras 18 h se filtra la mezcla a través de Celite, lavando con acetato de etilo. Se concentra el filtrado, se lava con agua y con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, entonces se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (60 g de gel de sílice, éter de petróleo-acetato de etilo 95:5, fracciones: aproximadamente 20 ml). Se obtienen 1,85 mg de producto (53%).

¹H-RMN (300 MHz): δ 7,25 (m, 5H), 5,41 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,86 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (t a, J = 6,7 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,62 (m, 2 H), 1,51 (m, 2H), aproximadamente 1,29 (m a), aproximadamente 1,21 (m a), 0,86 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

5 EJEMPLO VI - 12-Fenilacetilrivanil

Se disuelven 1,85 g de ácido 12-fenilacetilricinoleico (4,4 mmoles) en 15 ml de diclorometano seco y se le añaden 2 eq. mol. de clorhidrato de vanilamina (835 mg, 4,4 mmoles), 4 eq. mol. de TEA (2,45 ml, 1,78 g, 17,6 mmoles) y 1,2 eq. mol. de ácido polifosfórico (disolución de EtOH al 50%, 3,4 ml, 1,68 g, 5,28 mmoles). Se deja la reacción con agitación a temperatura ambiente y se monitoriza mediante CCF (6:4: Rfp = 0,67; Rfa=0,37). Tras 3 h se elimina el disolvente mediante evaporación y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, eluido con éter de petróleo/acetato de etilo 7:3, fracciones: aproximadamente 20 ml). Se purifica adicionalmente el producto mediante filtración a través de alúmina (éter de petróleo/acetato de etilo de 6:4 a 4:6). Se obtienen 512 mg de fenilacetilrivanil (23%).

15 EJEMPLO VII - 12-Benzoilricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo

Se disuelven 200 mg de ricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo (PM=429,85; 0,46 mmoles) en 2 ml de tolueno y se le añaden 1 eq. mol. de ácido benzoico (PM= 122,12; 0,46 mmoles, 56 mg), 1 eq. mol. de dicitclohexilcarbodiimida (PM =206,33; 0,46 mmoles, 95 mg) y 1 eq. mol. de DMAP (PM=122,17; 0,46 mmoles, 56 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción mediante CCF (hexano/acetato de etilo 95:5, Rfp= 0,05; Rfa=0,32). Tras 30 minutos se añade un equivalente más de ácido benzoico, dicitclohexilcarbodiimida y DMAP. Incluso si la reacción no se completa, se somete a tratamiento final tras 18 horas adicionales con agitación: se filtra dicitclohexilurea y se evapora el filtrado. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (5 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo 95:5, se recogieron fracciones de aproximadamente 5 ml). Se obtienen 195 mg de producto (79%).

¹H-RMN (300 MHz): δ 8,03 (Bz AA'), 7,61 (Bz C), 7,52 (Bz BB'), 5,42 (m, 2H), 5,14 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,60 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), aproximadamente 1,64 (m, 2 H), aproximadamente 1,20 (m a, 20H), 0,86 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 177,0 (s), 173,5 (s), 171,7 (s), 156,6 (s), 147,2 (s), 145,4 (s), 141,6 (d), 136,8 (s), 132,7 (S), 130,2 (d), 129,5 (d), 129,3 (d), 128,5 (d), 128,3 (d), 127,5 (d), 127,0 (d), 126,2 (d), 124,1 (d), 120,6 (d), 114,9 (d), 110,9 (d), 106,1 (d), 74,6 (d), 56,3 (q), 43,8 (t), 43,4 (t), 41,9 (t), 36,6 (t).4, 31,8 (t), 29,1 (t), 27,2 (t), 25,9 (t), 25,3 (t), 22,6 (t), 13,9 (q).

EM-EI: 552 (M+H)⁺.

40 EJEMPLO VIII - Ácido 12-benzoilricinoleico

Se disuelven 185 mg de 12-benzoilricinoleato de 2',2',2'-tricloroetilo (PM=533,95; 0,35 mmoles) en 2 ml de una disolución de ácido acético/MeOH 1:1, entonces se le añaden 200 mg de polvo de zinc activado con fuerte agitación y se monitoriza la reacción mediante CCF (hexano/acetato de etilo 8:2; Rfp=0,42; Rfa=0,17). Tras 3 h se filtra la mezcla a través de Celite lavando con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica, se lava con agua y una disolución de bicarbonato de sodio, entonces se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna (2,5 g de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 95:5, se recogen fracciones de aproximadamente 5 ml). Se obtienen 68 mg de producto (48%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (Bz AA'), 7,54 (Bz C), 7,43 (Bz BB'), 5,43 (m, 2H), 5,12 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 3,60 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,4 Hz), 2,01 (m, 2H), aproximadamente 1,64 (m, 4 H), aproximadamente 1,26 (m a, 20H), 0,86 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

55 EJEMPLO IX - 12-Benzoilrivanil

Se disuelven 60 mg de ácido 12-benzoilricinoleico (PM=402,57; 0,15 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco y se le añaden 2 eq. mol. de clorhidrato de vanilamina (PM=189,64; 0,30 mmoles; 56,89 mg), 8 eq. mol. de TEA (PM=101; 1,2 mmoles; 121 mg; d=0,726; 167 µl) y 3 eq. mol. de ácido polifosfórico (PM=318,19; 0,45 mmoles; 34,2 mg; disolución de EtOH al 50%, 68 µl). Se deja la mezcla con agitación a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción mediante CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 8:2; Rfp=0,41; Rfa=0). Tras 2 horas se elimina el disolvente de reacción mediante evaporación y se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (2,5 g de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 8:2, fracciones: aproximadamente 5 ml). Se obtienen 31 mg de benzoilrivanil (38%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (Bz AA'), 7,54 (Bz C), 7,42 (Bz BB'), 6,84 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 5,41 (m, 2H), 5,11 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s,

3H), 3,60 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz), 2,01 (m, 2H), aproximadamente 1,64 (m, 4 H), aproximadamente 1,26 (m a, 20H), 0,85 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

EJEMPLO X - 9,10-Metilrivanil

En un matraz de fondo redondo de dos bocas y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 300 mg de rivanil (PM=433,62; 0,69 mmoles) en 29 ml de tolueno anhidro (29 ml) y se tratan con 15 eq. mol. de dietilzinc (1,0 M en hexano; 10,35 mmoles; 10,35 ml) y 15 eq. mol. de bis-yodometano (PM=268,84; 10,35 mmoles; 2,78 g; d=3,325 g/ml; 837 μ l). Se agita la disolución a 65°C y se vuelve rosa cuando un sólido blanco comienza a precipitar. Se monitoriza la reacción mediante CCF sobre sílice de plata (éter de petróleo/acetato de etilo 6:4; Rfp=0; Rfa=0,1).

Tras 7 horas se enfría la mezcla hasta 0°C, se le añade H₂SO₄ 2 N y se extrae con acetato de etilo, entonces se lava la fase orgánica con NaHCO₃ y salmuera. Tras el secado (Na₂SO₄) y la evaporación, se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (15 ml de sílice, empacutado con éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 y eluido con una mezcla 6:4 de los mismos disolventes; fracciones: aproximadamente 8 ml). Se obtienen 119 mg de producto (40%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz), 1,27 (m a), 1,20 (m a), 0,835 (t a, J = 7,1 Hz, 3H), 0,61 (m, 2H).

EM-EI: 448 (M+H)⁺.

EJEMPLO XI - 9,10-Metilen-12,4'-difetilacetilrivanil

Se disuelven 100 mg de 9,10-metilrivanil (PM=447,65; 0,22 mmoles) en 2 ml de tolueno y se le añaden 2 eq. mol. de ácido fenilacético (PM=136; 0,44 mmoles; 60 mg), 2 eq. mol. de dicitclohexilcarbodiimida (PM= 202; 0,44 mmoles; 89 mg) y 1 eq. mol. de DMAP (PM= 122; 0,22 mmoles; 27 mg). Se deja la mezcla con agitación a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción mediante CCF (éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 Rfp=0,23; Rfa= 0,42). Tras 3 horas se retira la dicitclohexilurea mediante filtración y se elimina el disolvente mediante evaporación. Puede usarse el producto bruto resultante como tal para la reacción posterior o purificarse mediante cromatografía (5 g de gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 8:2 como eluyente).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 - 7,17 (m, 10 H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,93 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz), 1,27 (m a), 1,20 (m a), 0,84 (t a, J = 7,1 Hz, 3H), 0,57 (m, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 175,5 (s), 173,9 (s), 149,7 (s), 147,1 (s), 134,5 (s), 132,2 (d), 130,4 (s), 128,2 (d), 128,1 (d), 127,5 (d), 124,2 (d), 120,8 (d), 114,6 (d), 110,3 (d), 75,6 (d), 56,0 (q), 43,6 (t), 41,9 (t), 33,2 (t).4, 31,8 (t), 30,1 (t), 29,5 (t), 39,4 (t), 25,9 (t), 25,1 (t), 22,6 (t), 14,2 (q), 11,0 (t).

EM-EI: 684 (M+H)⁺.

EJEMPLO XII - 9,10-Metilen-12-fenilacetilrivanil I

Se disuelve el 9,10-metilen-12,4'-difetilacetilrivanil bruto del ejemplo XI (0,22 mmoles, teórico) en diclorometano (20 ml) y se le añaden 5 eq. mol. de pirrolidina (PM=71,12; 1,1 mmoles; 78 mg; d=0,86 g/ml; 90 μ l). Tras 3 horas se completa la reacción (CCF sobre alúmina, eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 6:4; Rfp=0,8; Rfa=0,5; Rfb=0,45; CCF sobre sílice con el mismo eluyente: Rfp=0,42; Rfa=0,39; se evidencia sólo un punto). Se lava la fase orgánica con H₂SO₄ 2 N y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna (10 ml de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo de 7:3 a 4:6). Se obtienen 75 mg de producto (60%).

¹H-RMN (300 MHz): δ 7,26 (m, 5 H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,95 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,17 (t, J = 7,4 Hz), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,27 (m a), 0,84 (t a, J = 7,1 Hz, 3H), 0,58 (m, 3H), -0,30 (m, 1H).

EJEMPLO XIII – Ensayo de unión a TRPV1

Se midió la afinidad para TRPV1 humano mediante el desplazamiento de [3H]RTX (48 Ci/mmol, NEN-Dupont) de membranas celulares de HEK (50 μ g/tubo) según el método descrito por Ross (Ross *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2001, 132, 631-640). En estas condiciones K_d y B_{max} para [3H]RTX eran 0,5 nM y 1,39 pmol/mg de proteína. Se calculó la K_i del desplazamiento de 1 nM de [3H]RTX a partir del valor de Cl₅₀ (obtenido con el software GraphPad) usando la ecuación de Cheng-Prusoff. Se calculó la unión específica con RTX 1 μ M (Alexis Biochemicals) y era del 48,1±5,6%.

Se notifican los valores para los compuestos de la invención en la tabla 1.

EJEMPLO XIV - 4'-(2-Aminoetil)-12-fenilacetilrivanil (clorhidrato)

5 En un matraz de fondo redondo de dos bocas y bajo atmósfera de nitrógeno, se añade una disolución de 382 mg de fenilacetilrivanil (PM=552; 0,69 mmoles) disuelto en THF (5 ml) a una suspensión de NaH (60%, 57 mg, 1,4 mmoles, 2 equivalentes molares) en THF (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min., se añade un exceso de 1,2-dibromoetano (0,7 ml). Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se diluye con NH₄Cl saturado y se extrae con éter. La evaporación del disolvente produce un aceite, que se filtra a través de un lecho fino de sílice (15 g) usando éter de petróleo (100 ml) para eliminar el exceso de 1,2-dibromoetano, luego éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 (100 ml) para eluir el producto. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene un residuo pegajoso, que se disuelve directamente en dimetilformamida (10 ml) y se trata con un exceso de azida de sodio (NaN₃) (300 mg). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluye la reacción con agua (aproximadamente 50 ml) y se extrae con éter de petróleo/éter 3:1 (2 x 30 ml). Tras lavar con NaCl saturado y secar (Na₂SO₄), se evapora la fase orgánica y se disuelve el residuo en THF (20 ml), entonces se le añaden trifenilfosfina (917 mg, 3,5 mmoles) y agua (0,62 ml, 3,5 mmoles). Tras agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se diluye la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Tras el secado (Na₂SO₄) y la evaporación, se purifica el residuo mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (10 g), usando acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 130 mg de producto (rendimiento global: 40%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (m, 5 H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,83 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,02 (t a, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,19 (t, J = 7,4 Hz), 1,96 (m, 2H), 1,65 (m, 2 H), 1,52 (m, 2H), 1,29 (m a), 1,24 (m a), 0,84 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

25 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 177,1 (s), 173,7 (s), 171,1 (s), 158,9 (s), 147,3 (s), 145,1 (s), 143,6 (d), 138,3 (s), 132,7 (s), 130,8 (d), 129,0 (d), 129,8 (d), 128,5 (d), 128,8 (d), 128,0 (d), 127,2 (d), 126,5 (d), 123,9 (d), 121,1 (d), 115,0 (d), 112,2 (d), 109,2 (d), 74,9 (d), 71,4 (t), 56,1 (q), 47,9 (t), 43,9 (t), 43,1 (t), 42,1 (t), 36,6 (t).4, 31,0 (t), 29,2 (t), 27,2 (t), 26,1 (t), 25,2 (t), 22,6 (t), 13,2 (q).

30 EM-EI: 596 (M+H)⁺.

35 Se obtiene la sal de clorhidrato disolviendo el producto en la cantidad mínima de THF y añadiendo 1 equivalente de una disolución de ácido clorhídrico 1,0 M en dietil éter a 0°C. Tras la evaporación del disolvente se recoge el precipitado y se seca a vacío.

EJEMPLO XV - 9,10-Epoxi-12-fenilacetilrivanil

40 A una disolución de 12,4'-difenilacetilrivanil preparada como en el ejemplo 1 (300 mg, 0,45 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (6 ml) se le añaden 2,5 equivalentes molares de ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 242 mg de ácido al 80%, 1,12 mmoles), y se agita la disolución magnéticamente durante 3 horas, entonces se lava con Na₂S₂O₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora. Se disuelve el residuo directamente en CH₂Cl₂ (5 ml) y se le añade pirrolidina (155 mg, 0,180 ml, 5 equiv. molares). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se lava la mezcla con H₂SO₄ 2 N y NaCl saturado, entonces se seca (Na₂SO₄). Tras la evaporación del disolvente se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra (3 g, éter de petróleo/acetato de etilo 6:4 como eluyente), para obtener 120 mg de producto (41 %).

50 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (m, 5 H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,78 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 5,05 (quint, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (t, J = 7,4 Hz, 2H), aproximadamente 1,76 (m), 1,44 (m), 1,27 (m a), 1,20 (m a), 0,88 (t a, J = 7,1 Hz, 3H).

55 ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 173,0 (s), 171,4 (s), 146,8 (s), 145,2 (s), 134,2 (s), 130,4 (s), 129,3 (d), 128,6 (d), 128,3 (d), 127,3 (d), 127,2 (d), 120,9 (d), 114,5 (d), 110,8 (d), 73,0 (d), 57,0, 56,4 (d), 56,0 (t), 53,6, 53,0 (d), 43,6 (t), 41,8 (t), 36,8 (t).4, 31,7 (t), 29,4 (t), 29,2 (t), 27,5 (t), 25,8 (t), 25,3 (t), 22,6 (t), 14,2 (q).

EM-EI: 568 (M+H)⁺.

EJEMPLO XVI - Disolución inyectable de 4'-(2-aminoetil)-12-fenilacetilrivanil·HCl

60 La disolución inyectable de 4'-(2-aminoetil)-12-fenilacetilrivanil·HCl consiste en 4'-(2-aminoetil)-12-fenilacetilrivanil·HCl (1,0 mg), cloruro de sodio (9,0 mg), alcohol bencílico (15,0 mg) y agua para preparaciones inyectables (hasta 1 ml).

65 En el procedimiento convencional se disuelven el cloruro de sodio y el alcohol bencílico en agua para preparaciones

inyectables, entonces se añade clorhidrato de 4'-(2-aminoetil)-12-fenilacetilrivanil.

EJEMPLO XVII - Disolución inyectable de 12-fenilacetilrivanil

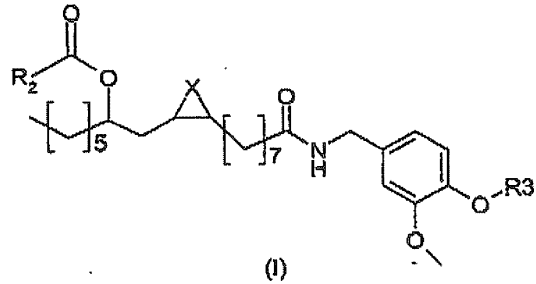
- 5 La disolución inyectable de 12-fenilacetilrivanil consiste en 12-fenilacetilrivanil (1,0 mg), galato de propilo (0,5 mg), aceite de oliva para preparaciones inyectables (hasta 1 ml).

EJEMPLO XVIII - Emulsión para uso tópico

- 10 Las emulsiones para uso tópico, por ejemplo emulsiones de 12-fenilacetilrivanil, consisten en 12-fenilacetilrivanil (1,0 g), parafina líquida (25,0 g), alcohol estearílico (12,0 g), alcohol cetílico (5,0 g), p-hidroxibenzoato de metilo (0,028 g), p-hidroxibenzoato de propilo (0,012 g), estearato de PEG-40 (1,0 g), glicerina (12,0 g), agua purificada (hasta 100 g).
- 15 En el procedimiento convencional se funden la parafina líquida, el alcohol estearílico y el alcohol cetílico a 70-75°C con agitación, entonces se disuelve el 12-fenilacetilrivanil en la fase resultante, manteniendo la disolución a 70-75°C. Entonces se añaden los componentes restantes, previamente disueltos en agua purificada a 70-75°C, con fuerte agitación a 70-75°C. Se enfría el producto resultante lentamente con agitación.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



5 en la que

X representa dos átomos de hidrógeno, un enlace π , oxígeno o metileno;

R2 es un residuo de arilalquilo o arilo C₆-C₁₂;

10

R3 es hidrógeno, 2-hidroxietilo o 2-aminoetilo.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R2 es fenilo, bencilo o fenetilo.

15

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R3 es hidrógeno.

4. Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1-3, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, para el alivio del dolor neuropático y para la terapia de trastornos inflamatorios intestinales.

20

5. Composiciones que contienen uno o más de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en mezcla con vehículos adecuados.