

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 519**

51 Int. Cl.:
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07835125 .1**
96 Fecha de presentación: **19.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2079735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, el proceso para su síntesis, así como su uso para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión**

30 Prioridad:
20.10.2006 US 862327 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
BUI, Khanh;
DANTZMAN, Cathy;
ERNST, Glen;
HOESCH, Valerie;
HUDZIK, Thomas;
KING, Megan, Murphy;
LIU, Jie y
YAN, Jingbo

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 379 519 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

N-(2-Hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, el proceso para su síntesis, así como su uso para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión

5 La invención se refiere a nuevos compuestos, a un proceso para preparar los compuestos y los intermedios relacionados con estos, al uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Los compuestos son útiles en terapia, y, en particular, para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión.

10 Se ha identificado que el receptor delta ("δ") desempeña un papel en muchas funciones corporales, tales como los sistemas nociceptivo, motor y cardiovascular, así como en la regulación emocional. Los ligandos para el receptor δ pueden, por lo tanto, resultar potencialmente útiles como analgésicos, ansiolíticos y/o como agentes antihipertensivos. Se ha demostrado también que los ligandos para el receptor δ poseen actividades inmunomoduladoras.

15 Se han identificado con certeza al menos tres tipos diferentes de poblaciones de receptores opioides (μ, δ y κ) y todos ellos están presentes tanto en el sistema nervioso central como en el periférico de muchas especies, incluido el ser humano. Se han observado analgesia y antiansiedad en varios modelos animales cuando se ha activado uno o más de estos receptores. Generalmente, los ligandos selectivos del receptor δ presentan ventajas frente a ligandos no selectivos de receptores opioides al causar menos efectos secundarios.

Muchos compuestos agonistas δ que han sido identificados previamente en el campo presentan muchos inconvenientes ya que tienen propiedades farmacocinéticas bajas y no son ansiolíticos o analgésicos cuando se administran por vías sistémicas.

20 La publicación PCT WO 01/74806 describe algunos agonistas δ.

Sin embargo, se siguen necesitando mejores agonistas δ.

Ahora los inventores han descubierto que, sorprendentemente, ciertos compuestos exhiben una o más propiedades mejoradas, es decir, mejor potencia como agonistas δ, potencia *in vivo*, propiedades farmacocinéticas, biodisponibilidad, estabilidad *in vitro*, estabilidad *in vivo*, penetración en el cerebro, y/o menor toxicidad.

25 Se describe en la presente N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Además, se describen en la presente N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos y/o sus mezclas.

30 Se describe además en la presente 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Incluso se describe además en la presente N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

35 Incluso se describen además en la presente procesos para sintetizar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

Incluso se describe además en la presente una composición farmacéutica que comprende -(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos, y/o sus mezclas, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Incluso se describe además en la presente un método para la terapia del dolor, depresión, ansiedad, depresión ansiosa y/o enfermedad de Parkinson en una animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal que necesita dicha terapia una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus profármacos, sus solvatos y/o sus mezclas.

45 Los expertos en la materia podrán entender más fácilmente las peculiaridades y ventajas de la invención al leer la siguiente descripción detallada. Se debe tener en cuenta que ciertas peculiaridades de la invención, las cuales se describen, por motivos de claridad, anterior y posteriormente en el contexto de realizaciones separadas, se pueden combinar para formar una única realización. A su vez, varias peculiaridades de la invención, las cuales se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de éstas.

50

A no ser que se especifique lo contrario en la presente, las referencias en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno/a, o a uno/a o más.

Las realizaciones identificadas en la presente como ejemplaridades se presentan con carácter ilustrativo y no limitante.

A no ser que se indique lo contrario, se considerará que cualquier heteroátomo con valencias incompletas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

- 5 Las definiciones estipuladas en la presente tienen prioridad sobre definiciones estipuladas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente que se puedan incorporar a la presente por referencia.

“Animal de sangre caliente” incluye al ser humano.

- 10 El término “protegido/a” quiere decir que el compuesto al que se hace referencia como protegido/a se protege con un grupo protector de amino. Por ejemplo, una N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida es una N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida que tiene al menos un grupo amino protegido por un grupo protector de amino.

El término “grupo protector de amino” se refiere a restos reconocidos en la materia capaces de unirse a grupos amino para prevenir que el grupo amino participe en reacciones que tienen lugar en otras partes de la molécula que contiene el grupo amino.

- 15 Los grupos protectores de amino aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2.^a edición, John Wiley & Sons, 1991. Un grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector tipo uretano (al que también se hace referencia como grupo protector carbamato), que incluye, pero no se limita a, grupos arilalquiloxicarbonilo, tales como, por ejemplo, benciloxicarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.
20 Típicamente, el grupo protector de amino es *tert*-butoxicarbonilo.

En un aspecto, la invención estipula N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus mezclas.

- 25 En una realización, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus mezclas.

En otra realización, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas.

- 30 En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

También se sobrentenderá que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Se sobrentenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas del compuesto.

- 35 Las sales del compuesto también entran dentro del alcance de la invención. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención se pueden obtener mediante procedimientos estándares de uso común en la materia, por ejemplo, al reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo, una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También se podría sintetizar la sal correspondiente de un metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) mediante el tratamiento de un compuesto de la presente
40 invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como el etóxido o metóxido) de un metal alcalino o alcalinotérreo, o con una amina orgánica apropiadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

- 45 En una realización, el compuesto anterior se puede convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente, una sal de adición ácida, tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

- 50 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de varias afecciones dolorosas, tales como, por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor causado por el cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no debe, sin embargo, interpretarse como exhaustiva.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la ansiedad, tal como, por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-

compulsivo, trastornos relacionados con el estrés, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección general.

5 Al menos una realización de la presente invención es útil para tratar la depresión, tal como, por ejemplo, depresión ansiosa, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar y/o maníaco-bipolar, bipolar tipo I con o sin episodios maníacos, depresivos o mixtos, bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, episodios maníacos asociados al trastorno bipolar y episodios mixtos asociados al trastorno bipolar.

10 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y/o trastornos relacionados con el estrés, tales como trastornos de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios trastornos gastrointestinales, p. ej., estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales, tales como síndrome del intestino irritable y dispepsia funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, cardioprotección tras el infarto de miocardio, lesión medular y drogadicción, incluido el tratamiento del abuso de alcohol, nicotina, opioides y de otros fármacos, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo, hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente, para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, varias alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

20 Los compuestos de la invención son útiles en enfermedades donde la degeneración o disfunción de receptores opioides está presente o relacionada con ese paradigma. Esto puede incluir el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen como la tomografía por emisión de positrones (TEP).

25 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos para usar en la anestesia general y en cuidados anestésicos monitorizados. Se utilizan a menudo combinaciones de agentes con diferentes propiedades para lograr un equilibrio entre los efectos necesarios para mantener el estado de anestesia (p. ej., amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Se incluyen en esta combinación los anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides inhalados.

30 Entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto definido anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor incluidos, pero sin limitarse a, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor causado por el cáncer y dolor visceral.

35 También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la ansiedad incluidos, pero sin limitarse a, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección general.

40 También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión, tal como, por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión bipolar y/o maníaco-bipolar, bipolar tipo I con o sin episodios maníacos, depresivos o mixtos, bipolar tipo II, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección general, episodios maníacos asociados al trastorno bipolar o episodios mixtos asociados al trastorno bipolar.

45 También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión ansiosa.

También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la enfermedad de Parkinson.

50 También entra dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

También se describe un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente, mediante el cual una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Así pues, la invención estipula un compuesto, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en la presente para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse según corresponda. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad eficaz de compuestos de la presente invención, para mitigar una enfermedad preexistente, aguda o crónica, o una afección recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de afecciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

En otra realización más, un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una composición o formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la presente invención se puede administrar al mismo tiempo que, simultáneamente con, secuencialmente con o por separado de, al menos con un compuesto farmacéuticamente activo diferente seleccionado de los siguientes:

(i) antidepresivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(ii) antipsicóticos atípicos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, quetiapina y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(iii) antipsicóticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(iv) ansiolíticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos, como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(v) anticonvulsivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vi) terapias contra el Alzheimer incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(vii) terapias contra el Parkinson incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB (es decir, selegina y rasagilina), inhibidores de comP (es decir, Tasmarg), inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes, e su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(viii) terapias contra la migraña incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(ix) terapias de accidentes cerebrovasculares incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(x) terapias de la incontinencia urinaria incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xi) terapias de dolores neuropáticos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablin y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

(xii) terapias de dolores nociceptivos incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s);

5 (xiii) terapias contra el insomnio incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, agomelatina, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s); y

10 (xiv) estabilizadores del estado de ánimo incluidos, pero sin limitarse a, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo y equivalentes, y su(s) isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s).

Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en una publicación pertinente.

15 El compuesto de la invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional, para usar en terapia en un animal de sangre caliente como un ser humano, por cualquier vía incluidas la vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la vía de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

20 Un experto en la materia puede determinar una "cantidad terapéuticamente eficaz" y/o el intervalo de dosificación para compuestos de la presente invención mediante criterios habituales que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente particular, y puede interpretarlos dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada y/o prevenida. Cantidades ejemplares de dosificación única o dividida para un mamífero pueden ser de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 300 mg/kg/día.

25 El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular, sin embargo, puede variar y generalmente depende de varios factores incluidos, pero no limitados a, por ejemplo, la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la duración de la acción de los compuestos específicos de la presente invención; la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; y la
30 gravedad de la afección particular; y cualesquiera otros factores que normalmente tiene en cuenta el médico responsable a la hora de determinar el régimen y nivel de dosificación individuales más apropiados para un paciente particular.

Adicionalmente, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente
35 aceptable.

Particularmente, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor y la ansiedad.

40 Además, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con el uso de un portador farmacéuticamente aceptable en cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

Además, se estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, sus solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para la terapia de la depresión.

45 Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes
50 saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de desintegración de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el compuesto de la invención finamente dividido o con el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador, que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas, y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y el principio activo se dispersa en ella, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

- 5 Portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del componente activo con material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, en asociación con este. Las obleas se incluyen de forma similar.

10

Se pueden utilizar, como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral, comprimidos, polvos, obleas y cápsulas .

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o de agua con propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. También se pueden formular composiciones líquidas en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

15

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el área de la formulación farmacéutica.

20

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente desde 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.10 hasta 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

25

En un aspecto adicional, la presente invención estipula un método de preparar los compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención estipula un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, que comprende reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida con 4-tiazolcarboxaldehído en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

30

En otra realización, la invención estipula un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida que comprende reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida con ácido 8-quinolinborónico para formar una N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida y desproteger dicha N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida.

35

En una realización particular, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

En una realización particular, dicha N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

40

En una realización adicional, la invención estipula un proceso para preparar una 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida que comprende reaccionar 2-(metilamino)etanol con una 4-[bromo(4-carboxifenil)metileno]piperidina protegida.

En una realización particular, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

45

En una realización particular, dicha 4-[bromo-(4-carboxifenil)metileno]piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

Otra realización se refiere a un proceso para preparar una N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida que comprende reaccionar una 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida con ácido 8-quinolinborónico.

50

Una realización más, se refiere a un proceso para desproteger la N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida.

Una realización adicional más se refiere a reaccionar la N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

5 En una realización, dicha N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(piperidin-4-ilidenoquinolin-8-ilmetil)benzamida protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

En otra realización, dicha 4-(bromo-{4-[(2-hidroxietyl)metilcarbamoil]fenil}metileno)piperidina protegida está protegida con un grupo *tert*-Boc en la posición 1-piperidina.

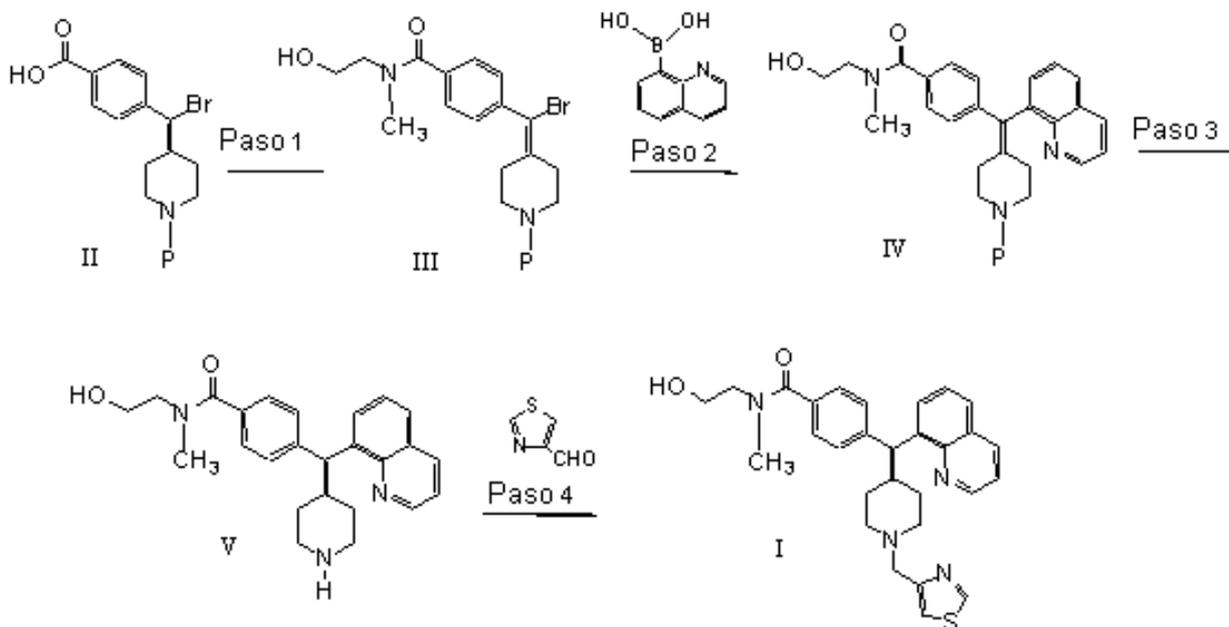
10 Una realización adicional más se refiere a un proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida que comprende reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; reaccionar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con ácido 8-quinolinborónico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo; desproteger 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

Otra realización se refiere a 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20 Otra realización más se refiere a N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida.

En general, el compuesto de la invención se puede preparar de acuerdo con los siguientes esquemas y conocimientos generales de un experto en la materia, y/o de acuerdo con los métodos expuestos en los siguientes ejemplos. Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o un experto en la materia los puede preparar fácilmente. Se pueden emplear técnicas combinatorias en la preparación de los compuestos, por ejemplo, cuando los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

Esquema 1



donde P es un grupo protector de amino.

30 Paso 1

Los compuestos de acuerdo con la fórmula III se pueden obtener al reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula II, el cual se puede preparar de acuerdo con el proceso expuesto para el compuesto 5 en WO 2001/074806, con 2-(metilamino)etanol en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina y dimetilaminopiridina; un solvente, tal como, por ejemplo, DMF y acetonitrilo; y un reactivo de acoplamiento

apropiado, tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y carbonildiimidazol.

Paso 2

5 Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula IV por acoplamiento de un compuesto de acuerdo con la fórmula III con ácido 8-quinolinborónico en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butilo fosfinito-*kP*) paladato(2-), acetato de paladio (II), PdCl₂dppf y PdCl₂(PPh₃)₂; una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; un solvente, tal como, por ejemplo, alcohol isopropílico y acetonitrilo/agua a temperaturas elevadas; y opcionalmente seguido de purificación con Si-Thiol, comercializada por SiliCycle, Inc, Quebec, Canadá, en un solvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Además, se pueden cristalizar opcionalmente del solvente compuestos de acuerdo con la fórmula IV.

Paso 3

15 Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula V al tratar compuestos de acuerdo con la fórmula IV con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en presencia de un solvente, tal como, por ejemplo, dioxano, diclorometano, metanol/diclorometano y éter/dioxano, seguido opcionalmente por tratamiento con una base, tal como, por ejemplo, metóxido sódico en un solvente, tal como, por ejemplo, metanol.

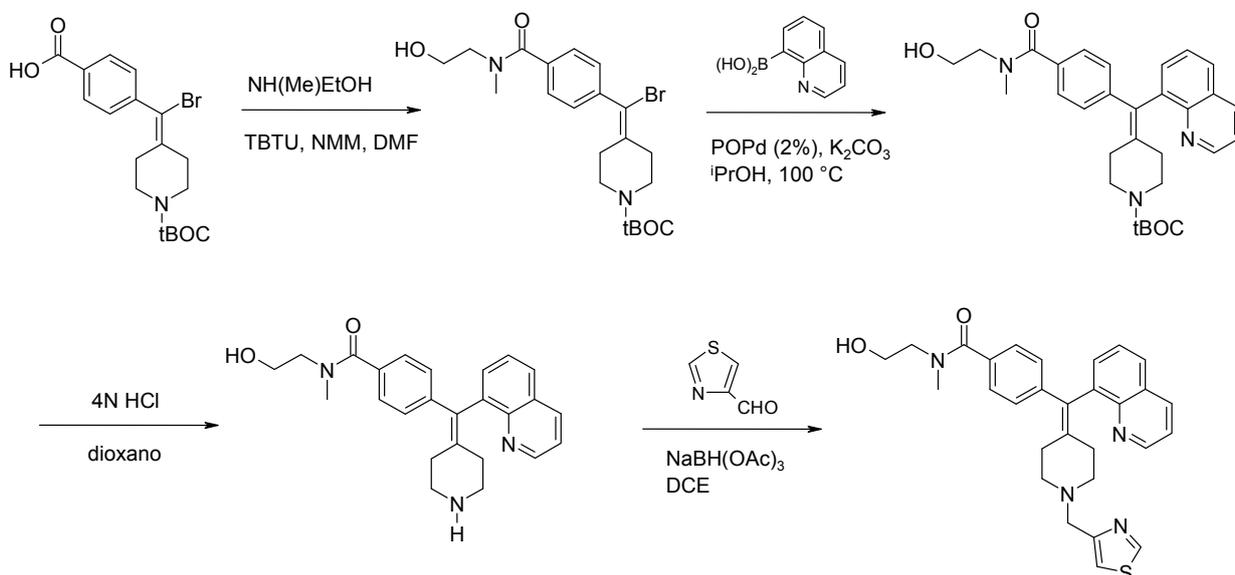
Paso 4

20 Se pueden obtener compuestos de acuerdo con la fórmula I al reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula V con 4-tiazolcarboxaldehído en presencia de un reactivo borohidruro apropiado, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico en un solvente, tal como, por ejemplo, dicloroetano, tetrahidrofurano/metanol y dicloroetano/metanol.

Más particularmente, el compuesto de la presente invención y los intermedios utilizados para su preparación se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas ejemplificadas en el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2

25



Abreviaturas:

TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

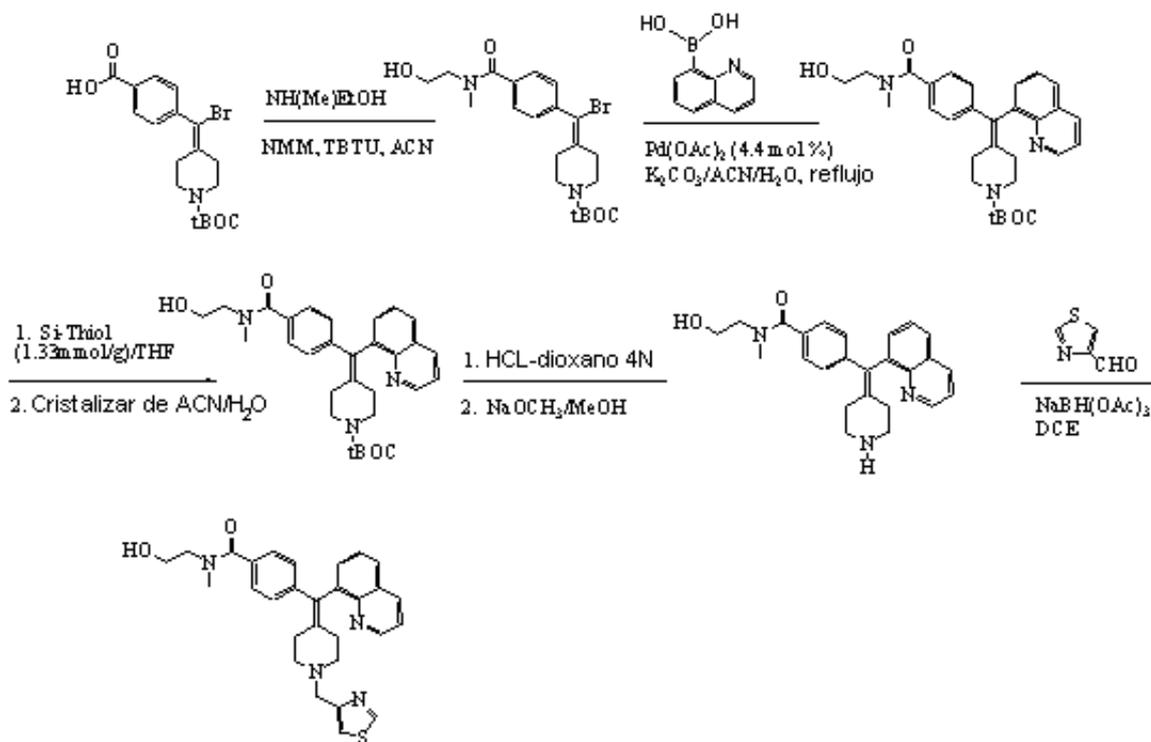
POPd = dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butil fosfinito-*kP*) paladato(2-)

30 NMM = *N*-metilmorfolina

DCE = dicloroetano

Incluso más particularmente, el compuesto de la presente invención y los intermedios utilizados para su preparación se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas ejemplificadas en el Esquema 3 siguiente.

Esquema 3



Abreviaturas:

TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

5 NMM = N-metilmorfolina

ACN = acetonitrilo

Pd(OAc)₂ = acetato de paladio (II)

K₂CO₃ = carbonato de potasio

THF = tetrahidrofurano

10 DCM = diclorometano

NaOCH₃ = metóxido de sodio

MeOH = metanol

NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio

DCE = dicloroetano

15 EVALUACIÓN Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Se ha descubierto que los compuestos de la invención son activos frente a receptores δ en animales de sangre caliente, p. ej., el ser humano. Particularmente, se ha descubierto que los compuestos de la invención son eficaces ligandos del receptor δ . Los ensayos *in vitro*, *infra*, demuestran estas actividades sorprendentes, especialmente en lo que se refiere a potencia y eficacia de agonistas como se demuestra en el ensayo funcional de receptores δ humanos. Esta característica puede estar relacionada con la actividad *in vivo* y puede que no esté linealmente correlacionada con la afinidad de unión. En estos ensayos *in vitro*, se ensayó un compuesto según su actividad frente a receptores δ y se obtuvo CI₅₀ para determinar la actividad selectiva para un compuesto particular frente a receptores δ . En el contexto actual, CI₅₀ generalmente se refiere a la concentración del compuesto para la cual se ha observado un 50% de desplazamiento de un ligando radioactivo estándar del receptor δ .

25 Las actividades del compuesto frente a receptores κ y μ también se midieron en un ensayo similar.

Modelos *in vitro*

Cultivo celular

5 Las células 293S humanas que expresan receptores κ , δ y μ humanos clonados y resistencia a neomicina se cultivaron en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en erlenmeyers que contenían DMEM sin calcio, 10% de FBS, 5% de BCS, 0.1% de Pluronic F-68 y 600 μ g/ml de geneticina.

Preparación de las membranas

10 Se formaron pellets con las células y se resuspendieron en el tampón de lisis (Tris 50 mM, pH 7.0, EDTA 2.5 mM con PMSF añadido justo antes de su uso a 0.1 mM a partir de una solución patrón 0.1 M en etanol), se incubaron en hielo durante 15 min, posteriormente se homogeneizaron con un Polytron durante 30 sec. La suspensión se centrifugó a 1000 g (max) durante 10 min a 4°C. El sobrenadante se conservó en hielo y los pellets se resuspendieron y centrifugaron como se indicó anteriormente. Los sobrenadantes de ambas centrifugaciones se combinaron y se centrifugaron a 46 000 g (max) durante 30 min. Los pellets se resuspendieron en tampón Tris frío (Tris/Cl 50 mM, pH 7.0) y se centrifugaron de nuevo. Los pellets finales se resuspendieron en tampón de membrana (Tris 50 mM, sacarosa 0.32 M, pH 7.0). Se congelaron alícuotas (1 ml) en tubos de polipropileno en hielo seco/etanol
15 y se conservaron a -70°C hasta su uso. Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante un ensayo de Lowry modificado con dodecilsulfato de sodio.

Ensayos de unión de ligandos

20 Las afinidades de unión de los compuestos frente a receptores κ , δ o μ se determinaron al medir sus actividades de desplazamiento de la unión de radioligandos a los receptores en las membranas utilizando un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA, por sus siglas en inglés).

Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron 3 veces en serie con DMSO a 11 concentraciones, y se transfirieron 2 μ l/pocillo sobre una placa blanca de ensayo con 96 pocillos.

25 Las membranas celulares con receptores κ , δ o μ se descongelaron a 37°C, se enfriaron sobre hielo, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y luego se mezclaron con la suspensión de microesferas de PVT para SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo (PVT-WGA SPA) en el tampón de unión (Tris 50 mM, MgCl₂ 3 mM, 1 mg/ml de BSA, pH 7.4, el cual se conservó a 4°C tras ser filtrado a través de un filtro de 0.22 μ m). Tras 30 min sobre hielo, se añadieron 100 μ l de la mezcla de membranas y microesferas para SPA a cada pocillo de la placa de ensayo con 96 pocillos que contenía 2 μ l del compuesto diluido.

30 Los radioligandos para el ensayo de unión fueron ¹²⁵I Deltorfina II para el receptor δ , [³H]-U69593 para el receptor κ y [¹²⁵I]-Encefalina para el receptor μ , respectivamente. Se utilizó naloxona para definir la unión no específica. La reacción de unión se inició al añadir 100 μ l/pocillo de radioligandos diluidos en el tampón de unión a la placa de ensayo que contenía los compuestos, membranas y microesferas para SPA. Las concentraciones finales de los ligandos fueron 40 pM para ¹²⁵I Deltorfina II, 0.6 nM para [³H]-U69593 y 0.1 nM para [¹²⁵I]-Encefalina. Las placas que contenían mezclas de unión se dejaron en un agitador de 60 a 120 min a temperatura ambiente. Tras centrifugar en un centrifugador a 2000 rpm durante 5 min, se midió la radioactividad en cada pocillo de la placa con un Topcount Reader (Perkin-Elmer Instrument). La unión total (TB, por sus siglas en inglés) y no específica (NS, por sus siglas en inglés) se determinaron en ausencia y presencia de naloxona 10 μ M, respectivamente.

Ensayos funcionales

40 Las actividades agonistas de los compuestos se midieron por determinación de los grados en los que los compuestos estimulaban la unión de GTP[γ]³⁵S al complejo de receptores y proteínas G en las membranas. Los valores de CE₅₀ y E_{max} de los compuestos se determinaron del análisis de las curvas concentración-respuesta.

Los compuestos se disolvieron en DMSO, se diluyeron 3 veces en serie con DMSO a 11 concentraciones, y se transfirieron 2 μ l/pocillo sobre una placa blanca de ensayo con 96 pocillos.

45 Las membranas celulares con receptores κ , δ o μ se descongelaron a 37°C, se enfriaron sobre hielo, se hicieron pasar 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y posteriormente se mezclaron con una suspensión de microesferas de PVT para SPA recubiertas de aglutinina de germen de trigo (PVT-WGA SPA) en tampón de ensayo GTP[γ]³⁵S (HEPES 50 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, DTT 0.2 mM, 1 mg/ml de BSA, pH 7.4). Tras 30 min sobre hielo, se añadieron 100 μ l de la mezcla de membranas y microesferas para SPA a cada pocillo de la placa de ensayo con 96 pocillos que contenía 2 μ l del compuesto diluido.

50 GTP[γ]³⁵S se diluyó con tampón de ensayo GTP[γ]³⁵S hasta 0.2 nM, se mezcló con GDP 20 μ M, y se añadieron 100 μ l de la mezcla a cada pocillo de la placa de ensayo que contenía los compuestos, las membranas y las microesferas para SPA. Tras agitar a temperatura ambiente de 45 a 60 min, las placas se centrifugaron en un centrifugador a

2000 rpm durante 5 min, y las actividades de unión GTP[γ]³⁵S se determinaron al medir la radioactividad en un Topcount Reader (Perkin-Elmer Instrument).

Análisis de datos

- 5 La unión específica (SB, por sus siglas en inglés) se calculó como TB-NS, y la SB en presencia de varios compuestos de ensayo se expresó como un porcentaje de SB de control. Los valores de CI₅₀ y del coeficiente de Hill (n_H) para ligandos que desplazan radioligandos unidos específicamente se calcularon con Excel Fit. Los valores de K_i se calcularon a partir de la ecuación de Cheng-Prusoff. Media ± E.E.M.

PROPIEDADES FÍSICAS, METABOLISMO FARMACOLÓGICO Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS *IN VITRO*

- 10 Se ha descubierto que el compuesto de la invención presenta una o más propiedades físicas deseables y propiedades farmacológicas metabólicas y farmacocinéticas *in vitro* basadas en los análisis mediante los siguientes ensayos.

Solubilidad:

- 15 La solubilidad termodinámica del/de los compuesto/s en la presente invención se determinó al agitar una cantidad conocida del compuesto a 25 °C durante 24 horas en un tampón fosfato 100 mM a pH 7.4. Posteriormente, se tomó una alícuota de la solución saturada y se midió su concentración por cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC/MS/MS). Se describen detalladamente las condiciones experimentales y los parámetros instrumentales en la sección de LC/MS/MS.

LogD:

- 20 La determinación del logD se basó en el principio de agitación del matraz. El/los compuesto/s de la presente invención se suspendió/suspendieron en una solución saturada de tampón y octanol, y se sometió/sometieron a ultrasonidos para fomentar su disolución. La solución se filtró para eliminar cualquier sustancia insoluble. Tras tomar una muestra inicial, el volumen de solución se ajustó a 10 ml, y se añadió un volumen conocido de solución saturada de tampón y octanol. La solución de las dos fases se mezcló y posteriormente se separó por centrifugación. Se tomó
25 después una segunda muestra de la capa inferior (capa acuosa). Ambas muestras, las cuales representaban las concentraciones del compuesto antes y después de la adición de octanol, se evaluaron por LC/MS/MS. Las concentraciones determinadas se utilizaron para calcular el valor de logD.

Estabilidad metabólica:

- 30 La estabilidad metabólica *in vitro* del/de los compuesto/s en la presente invención se determinó utilizando microsomas hepáticos como fuentes de enzimas. los compuestos (concentración final, 1 μ m) se incubaron con microsomas hepáticos humanos y nadph. a tiempos diferentes, se tomaron muestras de las incubaciones y se analizaron por lc/ms/ms para determinar la pérdida del compuesto de partida. la depuración intrínseca (clint) se determinó en función de la velocidad de eliminación de primer orden del compuesto de partida.

Análisis LC/MS/MS:

- 35 Se cuantificaron todas las muestras *in vivo* por LC/MS/MS con un sistema MS/MS Micromass Quattro Ultima (Waters, Milford, MA) acoplado a un sistema HPLC Shimadzu LC-10 (Shimadzu Scientific Systems, Columbia, MD) y un automuestreador CTC-Pal (Leap Technologies, Carrboro, NC). Las condiciones específicas de LC/MS utilizadas se resumen a continuación:

Ionización MS: electronebulización

- 40 Otras configuraciones de MS: QuanOptimize se utilizó para la optimización automatizada de MS.

Velocidad de flujo: 1.5mL/min

Columna: Phenomenex Max-RP 30 mm x 2 mm, 4 μ o equivalente.

Temperatura de la columna: temperatura ambiente

Tiempo de barrido: 2 min.

- 45 Gradiente: (A) 0.1% de ácido fórmico (amonio fórmico 10nM y 0.02% de
(B) 90% de ACN/10% de metanol

Condiciones del método de gradiente para MS/MS

Tiempo (min)	A	B
0	100	0
0.3	100	0
1.3	5	95
1.5	5	95
1.6	100	0
2.0	100	0

ENSAYO hERG

- 5 El compuesto se puede ensayar según la inhibición del canal de K⁺ codificado por el gen humano relacionado con el gen éter-a-go-go (hERG) mediante electrofisiología basada en un sistema planar a rendimiento medio (IonWorks™ HT). Bridelan-Taylor *et al.* han publicado una descripción detallada de este ensayo en Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 54 (2006), páginas 189-199, que se incorpora por referencia a la presente por su divulgación del IonWorks™ HT. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla a continuación.

Geller-siefter – Método del modelo de ansiedad

- 10 En el ensayo de conflicto, se entrenaron animales hambrientos para que presionaran una palanca para obtener así alimentos en una cámara de operaciones estándar bajo dos condiciones. En la primera condición, a la que se hace referencia como el componente no suprimido, los alimentos se suministraban tras haber presionado la palanca un promedio de 17 veces (también llamado programa VR17 de refuerzo). En la segunda condición, a la que se hace referencia como el componente suprimido y la cual está señalizada por luces intermitentes en la cámara de
- 15 operaciones, los alimentos también se suministraban tras presionar la palanca un promedio de 17 veces, pero también se aplicaba una descarga eléctrica al suelo de la jaula bajo un programa VR17 separado. Las sesiones diarias consistían en 5 presentaciones alternantes de cada tipo de componente: suprimido (3 min de duración) y no suprimido (2 min de duración). El número de veces que presionaron la palanca en el componente suprimido fue obviamente bajo respecto al componente no suprimido. Los agentes antiansiolíticos, tales como diazepam,
- 20 aumentan el número de veces que los animales presionarán la palanca en el componente suprimido dentro de ciertos intervalos de dosis, sin alterar el número de veces que presionarán la palanca en el componente no suprimido. Ciertos compuestos del perfil de la invención actuaron como un ansiolítico en este procedimiento.

La siguiente tabla muestra algunos de los datos biológicos del compuesto de la invención medidos utilizando uno o más de los ensayos descritos anteriormente.

Unión Delta CR CI50	0.3 nM
Agonista Delta GTPγS CE50	11 nM
Agonista Delta GTPγS % de efecto máximo	114%
Unión Mu CI50	464 nM
Unión Kappa CI50	620 nM
Solubilidad	> 500 μM
logD	1.6
CLint de Microsomas Humanos a 1E-06M	35 μL/min/mg
hERG Ion Works CI50	18 μM
hERG Ion Works % de efecto máximo	62 %

Ejemplos

La invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes ejemplos los cuales describen los métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y ensayados biológicamente, y los cuales no deben ser interpretados como limitativos de la invención.

- 5 Todas las temperaturas están en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$). A no ser que se especifique lo contrario, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (18-25 $^{\circ}\text{C}$).

A no ser que se indique lo contrario, los reactivos comerciales empleados en la preparación del compuesto e intermedios de los ejemplos se utilizaron tal como se recibieron sin purificación adicional.

- 10 A no ser que se indique lo contrario, los solventes empleados en la preparación del compuesto e intermedios de los ejemplos eran de grado anhidro comercial y se utilizaron sin purificación o secado adicional.

- 15 Se emplearon las siguientes abreviaturas en la presente: ac.: acuoso/a; CH_2Cl_2 : diclorometano; DMF: dimetilformamida; EtOAc: acetato de etilo; h: hora(s); HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HCl: ácido clorhídrico; iPrOH: alcohol isopropílico; K_2CO_3 : carbonato de potasio; MeOH: metanol; NaHCO_3 : bicarbonato de sodio; Na_2SO_4 : sulfato de sodio; NH_3 : amoniaco; POPd: dihidrógeno diclorobis(di-*tert*-butilo fosfinito-*kP*) paladato(2-); min.: minutos; MS: espectro de masas; RMN: resonancia magnética nuclear; y TBTU: *tetrafluoroborato de O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

Ejemplo 1

N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida

- 20 **1A.** Éster *tert*-butílico de ácido 4-(bromo-4-[(2-hidroxi-etil)metilcarbamoil]fenil)metileno)-piperidin-1-carboxílico.

- 25 Se trataron N-metilmorfolina (6.7 mL, 60.6 mmol) y éster *tert*-butílico de ácido 4-[bromo-(4-carboxifenil)metileno]piperidin-1-carboxílico (preparado como el compuesto 5 en WO2001074806) (20.0 g, 50.5 mmol) en DMF (240 mL) con TBTU (17.8 g, 55.6 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadió 2-(metilamino)etanol (5.3 mL, 65.7 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc (350 mL), se lavó con ácido cítrico al 2%, NaHCO_3 al 3% y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas acuosas del lavado se extrajeron con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y después se concentraron en un sólido al vacío. Tras agitar con hexanos durante 5 h, el sólido blanco se recogió por filtración y se secó al alto vacío para dar 21.0 g (92%) de **1A**. ^1H RMN (500.333 MHz, CDCl_3) \square 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.91 (s ancho, 2H), 3.74 (s ancho, 2H), 3.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s ancho, 1H), 2.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). MS ES+ 453.1.

- 30 **1B.** Éster *tert*-butílico de ácido 4-[(4-[(2-hidroxi-etil)metilcarbamoil]fenil)quinolin-8-ilmetileno]piperidin-1-carboxílico.

- 35 Se agitaron el compuesto **1A** (4.0 g, 8.8 mmol), ácido 8-quinolinborónico (3.0 g, 17.6 mmol), POPd (0.088 g, 0.18 mmol) y K_2CO_3 (3.6 g, 26.4 mmol) en iPrOH (90 mL) en un baño de aceite calentado previamente a 100 $^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La reacción se filtró a través de celita y se concentró. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente 2-5% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar un sólido amarillo **1B** (3.27 g, 74%). ^1H RMN (500.333 MHz, CDCl_3) \square 8.91 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 3.86 (s ancho, 2H), 3.68 (s ancho, 2H), 3.59 (s ancho, 2H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 19.3, 7.6$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). MS ES+ 502.2.

- 40 **1C.** N-(2-HIDROXIETIL)-N-METIL-4-(PIPERIDIN-4-ILIDENOQUINOLIN-8-ILMETIL)BENZAMIDA.

- 45 Se trató el compuesto **1B** (4.7 g, 9.3 mmol) con HCl 4N en dioxano (30 mL). Después de 10 min, la mezcla se decantó y el sólido se agitó en éter (40 mL) durante 2 h. El éter se decantó posteriormente y el sólido amarillo obtenido se secó a alto vacío para dar 3.7 g **1C** (100%). ^1H RMN (300.132 MHz, DMSO, 90 $^{\circ}\text{C}$) \square 8.98 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H). TOF MS ES+ 402.17.

1D. N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.

- 50 Se agitaron el compuesto **1C** (3.3 g, 8.3 mmol) y 4-tiazolcarboxaldehído (1.4 g, 12.4 mmol) en dicloroetano (16 mL) durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5.3 g, 24.9 mmol) y la reacción se agitó durante 20 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía en columna (120 g de gel de sílice, eluyendo con 4% de NH_3 7N/MeOH en CH_2Cl_2) dio 2.01 g de **1D** como un sólido blanco (49%). ^1H RMN (500.333 MHz, CDCl_3) \square 8.90 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.85 (s ancho, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.67 (s ancho, 2H),

ES 2 379 519 T3

3.26 (s ancho, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.67-2.52 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H). TOF MS E+ 499.21.

REIVINDICACIONES

1. N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.
2. N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para su uso como un medicamento.
4. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, la ansiedad o la depresión.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para tratar el dolor en un animal de sangre caliente.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para tratar la ansiedad en un animal de sangre caliente.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para tratar la depresión en un animal de sangre caliente.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para tratar la enfermedad de Parkinson en un animal de sangre caliente.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para tratar la depresión ansiosa en un animal de sangre caliente.
11. El proceso para preparar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende:
 - reaccionar 2-(metilamino)etanol con ácido 4-((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilideno)bromometil)benzoico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;
 - reaccionar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)bromometileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo con ácido 8-quinolinborónico para formar 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo;
 - desproteger 4-((4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilcarbamoil)fenil)(quinolin-8-il)metileno)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida; y
 - reaccionar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-((piperidin-4-ilideno)(quinolin-8-il)metil)benzamida con tiazol-4-carbaldehído para formar N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-(quinolin-8-il(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilideno)metil)benzamida.
- 30 12. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la ansiedad.
14. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión.
- 35 15. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión ansiosa.