

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 896**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/64** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2009 E 09702950 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2250153**

54 Título: **Compuestos de aril-(imidazol)-metil-fenilo sustituidos como moduladores selectivos de los subtipos de receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C**

30 Prioridad:

**18.01.2008 US 22148 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.09.2013**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**SINHA, SANTOSH C.;  
HEIDELBAUGH, TODD M.;  
BHAT, SMITA S. y  
CHOW, KEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 421 896 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

Compuestos de aril-(imidazol)-metil-fenilo sustituidos como moduladores selectivos de los subtipos de receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C

**Campo de la invención**

- 5 En este documento se describen generalmente moduladores selectivos de los subtipos de los receptores alfa 2B y/o alfa 2C útiles para preparar composiciones farmacéuticas.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Los receptores adrenérgicos alfa 2 se han caracterizado por métodos moleculares y farmacológicos que incluyen alfa 1A, alfa 1B, alfa 2A, alfa 2B y alfa 2C. La activación de estos receptores alfa evoca respuestas fisiológicas. Los moduladores adrenérgicos descritos en esta descripción activan uno o ambos de los receptores alfa 2B y/o alfa 2C y tienen acciones terapéuticas útiles.

Los receptores adrenérgicos humanos son proteínas de membrana integrales que se han clasificado en dos amplias clases, los receptores adrenérgicos alfa y beta. Ambos tipos median la acción del sistema nervioso simpático periférico mediante el enlace de catecolaminas, norepinefrina y epinefrina.

- 15 La norepinefrina se produce por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la epinefrina se produce por la médula adrenal. La afinidad de enlace de los receptores adrenérgicos por estos compuestos forma una base de la clasificación: los receptores alfa tienden a enlazar norepinefrina más fuertemente que la epinefrina y mucho más fuertemente que el compuesto sintético isoproterenol. La afinidad de enlace preferida de estas hormonas se invierte para los receptores beta. En muchos tejidos, las respuestas funcionales, tal como la contracción del músculo liso, inducida por la activación del receptor alfa, se oponen a las respuestas inducidas por la unión al receptor beta.

- 20 Posteriormente, la distinción funcional entre los receptores alfa y beta se resaltó y refinó adicionalmente mediante la caracterización farmacológica de estos receptores a partir de diversas fuentes animales y tisulares. Como resultado, los receptores adrenérgicos alfa y beta se subdividieron adicionalmente en subtipos alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2. Las diferencias funcionales entre los receptores alfa 1 y alfa 2 se han reconocido, y los compuestos que muestran unión selectiva entre estos dos subtipos se han desarrollado. Así, en la solicitud de patente internacional publicada WO 92/0073, se presentó la capacidad selectiva del enantiómero R(+) de la terazosina para enlazar de forma selectiva a los receptores adrenérgicos del subtipo alfa 1. La selectividad alfa 1/alfa 2 de este compuesto se describió como que era significativa porque se dijo que la estimulación agonista de los receptores alfa 2 inhibe la secreción de epinefrina y norepinefrina, mientras que se dijo que el antagonismo del receptor alfa 2 aumenta la secreción de estas hormonas. Así, el uso de bloqueantes alfa-adrenérgicos no selectivos, tal como fenoxibenzamina y fentolamina, se dijo que estaba limitado por su inducción mediada por el receptor adrenérgico alfa 2 de la concentración aumentada de catecolamina en plasma y las secuelas fisiológicas adyacentes (velocidad cardiaca aumentada y contracción del músculo liso). Para un fundamento general adicional en los receptores adrenérgicos alfa, la atención se dirige a Robert R. Ruffolo, Jr., Alpha-Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology, (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991), en donde se explora la base de la subclasificación de alfa 1/alfa 2, la biología molecular, transducción de señal, relaciones de estructura-actividad agonista, funciones del receptor y aplicaciones terapéuticas para los compuestos que muestran afinidad al receptor adrenérgico alfa.

- 30 La clonación, secuenciación y expresión de subtipos del receptor alfa a partir de tejidos animales ha llevado a la subclasificación de los adrenoreceptores alfa 1 en alfa 1A, alfa 1B y alfa 1D. De forma similar, los adrenoreceptores alfa 2 se han clasificado también como receptores alfa 2A, alfa 2B y alfa 2C. Cada subtipo de receptor alfa 2 parece que muestra sus propias especificidades farmacológicas y tisulares. Los compuestos que tienen un grado de especificidad para uno o más de estos subtipos pueden ser agentes terapéuticos más específicos para una indicación dada que un pan-agonista (tal como el fármaco clonidina) o un pan-antagonista del receptor alfa 2.

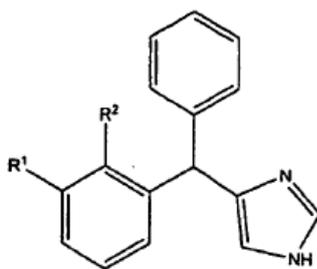
- 35 Entre otras indicaciones, tal como el tratamiento de glaucoma, hipertensión, disfunción sexual y depresión, ciertos compuestos que tienen actividad agonista del receptor adrenérgico alfa 2 son conocidos analgésicos. Sin embargo, muchos compuestos que tienen dicha actividad no proporcionan la actividad y especificidad deseable cuando se tratan trastornos modulados por adrenoreceptores alfa 2. Por ejemplo, se encuentra que muchos compuestos que son agentes eficaces en el tratamiento del dolor, se encuentra frecuentemente que tienen efectos secundarios indeseables, tales como provocar hipotensión y sedación a dosis sistémicamente eficaces. Hay una necesidad de nuevos fármacos que proporcionen alivio del dolor sin provocar estos efectos secundarios indeseables. Adicionalmente, hay una necesidad de agentes que presenten actividad contra el dolor, particularmente dolor crónico, tal como dolor neuropático y visceral crónico.

- 40 La Patente Británica 1 499 485, publicada el 1 de febrero de 1978 describe ciertos derivados de tiocarbamida; algunos de estos derivados se dice que son útiles en el tratamiento de procesos tales como hipertensión, depresión o dolor.

Las solicitudes de patente internacional WO01/00586 publicada el 4 de enero de 2002 y WO99/28300 publicada el 10 de junio de 1999, describen ciertos derivados de imidazol que actúan como agonistas de receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C. La Patente de EE.UU. núm. 6.313.172 describe derivados de fenilmetil-tiourea usados para el tratamiento del dolor.

**5 Compendio de la invención**

Una realización de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente Fórmula 3 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:

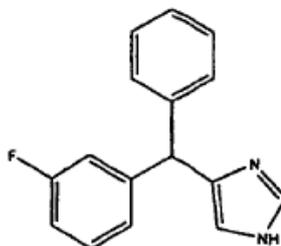


Fórmula 3

en donde:

- 10 R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN o CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN o CF<sub>3</sub>; y  
 cada R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Otra realización de la invención es un compuesto que tiene la siguiente estructura o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



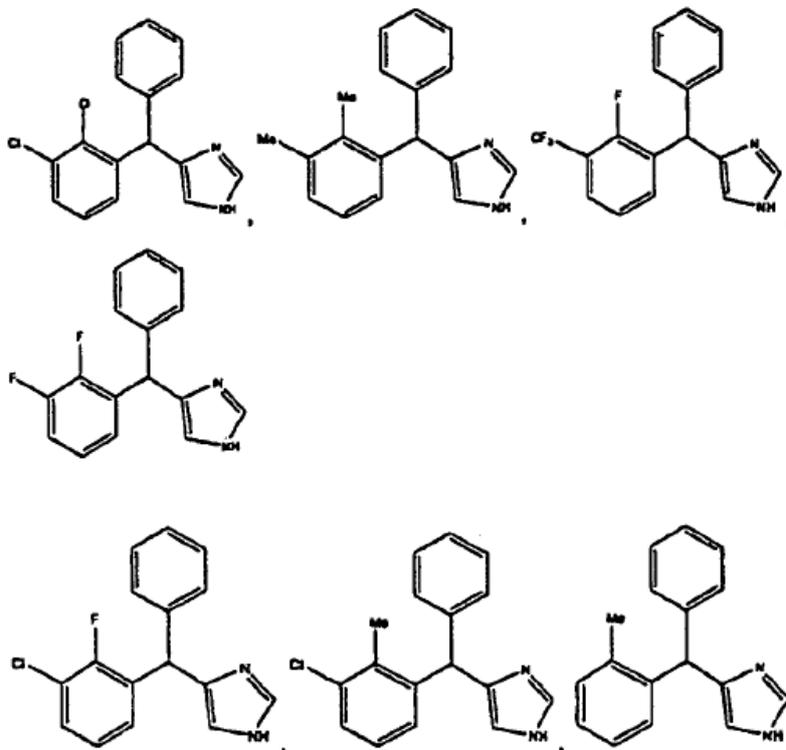
- 15 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 20 Una realización adicional de la invención es un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente para el uso en el tratamiento de una enfermedad o proceso mediado por el receptor adrenérgico alfa 2B.

**Descripción detallada de la invención**

En el compuesto de Fórmula 3, el alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser metilo y el halógeno puede ser F, Cl o Br.

Lo siguiente representa compuestos ejemplares de la Fórmula 3:



Tautómeros posibles de los restos imidazol descritos en este documento incluyen:



5 Para cualquier estructura descrita en este documento, el alcance de un compuesto incluye además cualquier tautómero que pueda formarse.

A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto debería construirse ampliamente para incluir sales y tautómeros farmacéuticamente aceptables de una entidad química de la estructura o nombre químico representado.

10 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto parental que es adecuada para la administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere además a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un conjugado de ácido o base, asociado con uno o más contraiones correspondientes. Las sales pueden formarse a partir de o  
15 incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo, ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo, aminas), o ambos (por ejemplo, zwitteriones).

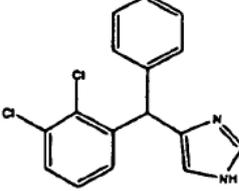
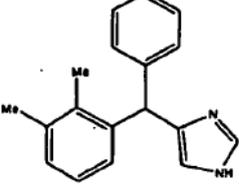
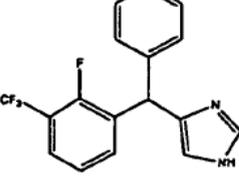
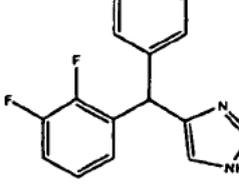
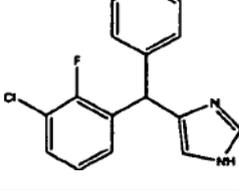
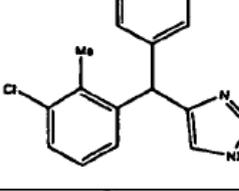
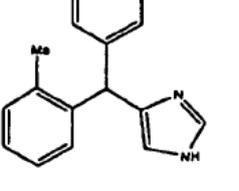
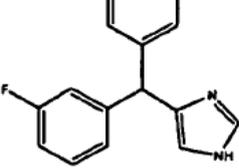
Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio el uno con el otro. Por ejemplo, los tautómeros pueden relacionarse por transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ión hidruro.

A menos que la estereoquímica esté explícitamente representada, se pretende que una estructura incluya todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

20 Formas sólidas alternativas de los compuestos son posibles. Estas son formas sólidas diferentes de aquellas que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos en este documento. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes clases de formas sólidas amorfas o cristales.

- Los compuestos pueden formar complejos no covalentes. Los complejos no covalentes son complejos que pueden formarse entre un compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implica una interacción de unión covalente entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Pueden o no tener una relación específica entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Los ejemplos incluirían solvatos, hidratos y complejos de transferencia de carga.
- 5 El arilo es un anillo o sistema anular aromático, que incluye anillos o sistemas anulares totalmente de carbono tal como fenilo, naftilo, bifenilo y similares, y heteroarilo. El heteroarilo es un anillo o sistema anular aromático que contiene uno o más heteroátomos de O, N o S. Tanto el arilo como el heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, y a menos que se indique otra cosa, "arilo" y "heteroarilo" debería tomarse con el significado "arilo sustituido o no sustituido" y "heteroarilo sustituido o no sustituido".
- 10 Sujetos a las limitaciones descritas en este documento (por ejemplo, límites en el número de átomos para un sustituyente), los ejemplos de sustituyentes incluyen, aunque no están limitados a:
- Hidrocarbilo, que significa un resto que consiste en carbono e hidrógeno solo, incluyendo aunque no limitado a:
- Alquilo, que significa hidrocarbilo que no tiene dobles o triples enlaces, incluyendo, aunque no limitado a:
- 15 Alquilo lineal, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc.,
- Alquilo ramificado, por ejemplo, *iso*-propilo, *t*-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados, etc.,
- Cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.,
- Combinaciones de alquilos lineales, ramificados y/o cicloalquilo;
- 20 Alqueno, por ejemplo, hidrocarbilo que tiene 1 o más dobles enlaces, incluyendo los lineales, ramificados o cicloalqueno,
- Alquino, por ejemplo hidrocarbilo que tiene 1 o más triples enlaces, incluyendo los lineales, ramificados o cicloalquino;
- Combinaciones de alquilo, alqueno y/o alquino
- 25 Alquil-CN, tal como  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$ ;  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$  y similares;
- Hidroalquilo, es decir alquil-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;
- Sustituyentes de éter, que incluyen  $-\text{O}$ -alquilo, alquil-O-alquilo y similares;
- Sustituyentes de tioéter, que incluyen  $-\text{S}$ -alquilo, alquil-S-alquilo y similares;
- 30 Sustituyentes de amina, que incluyen  $-\text{NH}_2$ , -NH-alquilo, -N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> (es decir, alquilo<sup>1</sup> y alquilo<sup>2</sup> son iguales o diferentes, y ambos están unidos a N), alquil-NH<sub>2</sub>, alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> y similares;
- Aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometilo ( $-\text{CH}_2\text{-amina}$ ), aminoetilo y similares;
- Sustituyentes de éster, que incluyen  $-\text{CO}_2\text{-alquilo}$ ,  $-\text{CO}_2\text{-fenilo}$ , etc.;
- Otros sustituyentes de carbonilo, que incluyen aldehídos; cetonas, tal como acilo (es decir, ) y similares; en particular, se contemplan los sustituyentes acetilo, propionilo y benzoilo;
- 35 Fenilo y fenilo sustituido;
- Fluorocarbonos o hidrofluorocarbonos tales como  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , etc.; y
- CN;
- Las combinaciones de los anteriores son posibles, sujetas a las limitaciones definidas;
- 40 Los compuestos de la presente descripción tienen las fórmulas estructurales representadas en la Tabla 1, que incluye además su potencia de actividad intrínseca (eficacia nM (EC50)) de los receptores tanto alfa 2B como de alfa 2C. La actividad de los compuestos se expresa como su eficacia relativa en comparación con el agonista total estándar.

ES 2 421 896 T3

Estructura	Alfa 2B	Alfa 2C
	6,9 (1,19)	332 (0,40)
	1,8 (1,23)	91 (1,02)
	21 (0,89)	Sin datos (0,12)
	62 (1,10)	Sin datos (0,22)
	44 (0,91)	Sin datos (0,21)
	18 (1,35)	411 (0,35)
	55 (0,99)	1900 (0,64)
	332 (1,00)	Sin datos (0,15)

**Actividad biológica, modos de administración**

Los compuestos descritos en este documento son agonistas de receptores adrenérgicos alfa 2B/2C. La actividad del receptor alfa 2 de los compuestos de la presente descripción se demuestra en un ensayo titulado Receptor Selection and Amplification technology (RSAT) assay, que se describe en la publicación por Messier et al., 1995, Pharmacol. Toxicol. 76, págs. 308-311 (incorporado en este documento por referencia) y se describe también posteriormente. Otra referencia pertinente a este ensayo es Conklin et al. (1993) Nature 363:274-6, incorporada también en este documento mediante referencia.

El ensayo RSAT mide una inhibición de pérdida de contacto mediada por un receptor que da por resultado la proliferación selectiva de células que contienen el receptor en una población mixta de células confluentes. El aumento en el número de células se evalúa con un gen marcador transfectado apropiado tal como  $\beta$ -galactosidasa, cuya actividad puede medirse fácilmente en un formato de 96 pocillos. Los receptores que activan la proteína G,  $G_q$ , obtienen esta respuesta. Los receptores alfa 2, que normalmente acoplan con  $G_i$ , activan la respuesta RSAT cuando se coexpresan con una proteína  $G_q$  híbrida que tiene un dominio de reconocimiento del receptor  $G_i$ , denominado  $G_q/i5$ .

Las células NIH-3T3 se trataron a una densidad de  $2 \times 10^6$  células en platos de 15 cm y se mantuvieron en medio de Eagle modificado con Dulbecco suplementado con suero de ternera al 10%. Un día después, las células se co-transfectan por precipitación con fosfato de calcio con plásmidos de expresión de mamífero que codifican p-SV- $\beta$ -galactosidasa (5-10  $\mu$ g), receptor (1-2  $\mu$ g) y proteína G (1-2  $\mu$ g). También pueden incluirse 40  $\mu$ g de ADN de esperma de salmón en la mezcla de transfección. Se añade medio fresco al día siguiente y 1-2 días después, las células se cosechan y se congelan en 50 alícuotas de ensayo. Las células se descongelan y se añaden 100  $\mu$ l a alícuotas de 100  $\mu$ l de diversas concentraciones de fármacos por triplicado en platos de 96 pocillos. Las incubaciones continúan 72-96 horas a 37°C. Después de lavar con solución salina tamponada con fosfato, se determina la actividad de la enzima de E-inversa-galactosidasa añadiendo 200  $\mu$ l del sustrato cromogénico (que consiste en o-nitrofenil-beta-D-galactopiranosido 3,5 mM y nonidet P-40 al 0,5% en solución salina tamponada con fosfato), incubando toda la noche a 30°C, y midiendo la densidad óptica a 420 nm. La absorbancia es una medida de la actividad enzimática, que depende del número celular y refleja una proliferación celular mediada por el receptor. La eficacia o actividad intrínseca se calcula como una relación del efecto máximo del fármaco al efecto máximo de un agonista total estándar para cada subtipo de receptor. La brimonidina, también denominada UK14304, cuya estructura química se muestra posteriormente, se usa como el agonista estándar para los receptores alfa 2A, alfa 2B y alfa 2C.

Las enfermedades y procesos que pueden tratarse de acuerdo con los compuestos descritos en este documento, incluyen, aunque no están limitados a aspectos neurodegenerativos de los procesos siguientes:

Maculopatías/enfermedades y procesos de degeneración de la retina que incluyen degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) no exudativa, degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) exudativa, neovascularización coroidal, retinopatía diabética, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético y degeneración de la retina miópica.

Uveítis/retinitis/coroiditis/otras enfermedades y procesos inflamatorios que incluyen epitelopatía aguda del pigmento placoide multifocal, enfermedad de Behçet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretinal y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, coroidopatía interna punteada, epitelopatía aguda del pigmento placoide multifocal posterior, epitelitis aguda del pigmento de la retina, y neuroretinopatía aguda macular.

Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas que incluyen retinopatía diabética, enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión de la vena de la retina central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena de la retina ramificada, cambios del fondo hipertensores, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemi-retinal, papiloflebitis, oclusión de la arteria de la retina central, oclusión de la arteria de la retina ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis en rama escarchada, retinopatía de célula falciforme y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales.

Enfermedades y procesos traumáticos/quirúrgicos/medioambientales incluyen oftalmia simpática, enfermedad de la retina uveítica, desprendimiento de retina, trauma, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación y retinopatía por trasplante de médula ósea. Los trastornos proliferativos incluyen retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinales.

Trastornos infecciosos incluyen histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular supuesta (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis viral, necrosis aguda de la retina, necrosis de la retina externa progresiva, enfermedades de la retina por hongos, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis sub-aguda unilateral difusa y miasis.

Los trastornos genéticos incluyen retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias de la retina asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis unida a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti y pseudoxantoma elástico.

- 5 Los procesos y enfermedades asociados con desgarros y agujeros de la retina incluyen desprendimiento de retina, agujero macular y desgarro de retina gigante.

Los procesos y enfermedades asociados con tumores incluyen enfermedades de la retina asociadas con tumores, hipertrofia congénita de la RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástasis coroidal, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentado de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma de la retina y tumores linfoides intraoculares.

- 10  
15  
20  
25  
30
- Generalmente hablando, los agonistas alfa 2 pueden aliviar los procesos sensibilizados de forma simpática que se asocian típicamente con periodos de estrés. Estos incluyen los procesos neurológicos de 1) sensibilidad aumentada a estímulos tales como presión intracraneal, luz y ruido característico de migrañas y otros dolores de cabeza; 2) la sensibilidad aumentada a estímulos colónicos característicos de Síndrome de Intestino Irritable y otros trastornos gastrointestinales tales como dispepsia funcional; 3) la sensación de picor asociado con soriasis y otros procesos dermatológicos; 4) tirantez muscular y espasticidad; 5) sensibilidad a estímulos normalmente inocuos tal como toque ligero y dolor espontáneo característico de procesos como fibromialgia; 6) diversos trastornos cardiovasculares que implican hipertensión, taquicardia, isquemia cardiaca y vasoconstricción periférica; 7) trastornos metabólicos que incluyen obesidad y resistencia a la insulina; 8) trastornos del comportamiento tales como dependencia de las drogas y el alcohol, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, trastorno de déficit de atención, ansiedad y depresión; 9) función alterada del sistema inmune tal como enfermedades autoinmunes que incluyen eritematosis por lupus y trastornos del ojo seco; 10) trastornos inflamatorios crónicos tales como enfermedad de Crohn y gastritis; 11) sudoración (hiperhidrosis) y escalofríos y 12) disfunción sexual.

- Los agonistas alfa 2 que incluyen agonistas alfa 2B/2C también son útiles en el tratamiento de glaucoma, elevada presión intraocular, enfermedades neurodegenerativas que incluyen Alzheimer, Parkinson, ALS, esquizofrenia, daño del nervio isquémico tal como ictus o daño espinal, y daño de la retina como se da en el glaucoma, degeneración macular, retinopatía diabética, distrofias de la retina, neuropatía óptica de Lebers, otras neuropatías ópticas, neuritis óptica a menudo asociada con esclerosis múltiple, oclusiones de la vena de la retina, y procedimientos posteriores tales como terapia fotodinámica y LASIX. También se incluyen procesos de dolor crónico tal como dolor por cáncer, dolor post-operatorio, dolor alodínico, dolor neuropático, CRPS o causalgia y dolor visceral.

- Los compuestos se usan de acuerdo con la presente descripción como analgésicos altamente eficaces, particularmente en modelos de dolor crónico, con efectos secundarios indeseables mínimos, tales como sedación y depresión cardiovascular, vista normalmente con otros agonistas de los receptores alfa 2.

- 35  
40
- Los compuestos actuales pueden administrarse a dosis farmacéuticamente eficaces. Dichas dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento del dolor crónico, esta cantidad sería apenas la necesaria para reducir la incomodidad provocada por el dolor a niveles tolerables. La cantidad real del compuesto a administrar en cualquier caso dado se determinará por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tal como la gravedad del dolor, la edad y peso del paciente, la condición física general del paciente, la causa del dolor y la ruta de administración.

- 45
- Los compuestos son útiles en el tratamiento del dolor en un mamífero; particularmente un ser humano. Preferiblemente, al paciente se le dará el compuesto de forma oral en cualquier forma farmacológicamente aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similares. Sin embargo, otras rutas serían deseables o necesarias, particularmente si el paciente sufre de náuseas. Dichas otras rutas pueden incluir modos de reparto transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarectal. De forma adicional, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado a un tiempo dado durante el transcurso de la terapia.

- 50
- Otro aspecto de la presente descripción se dirige a composiciones terapéuticas que comprenden los compuestos descritos actualmente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones pueden incluir también agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Si se usan en un formato oftálmico o de infusión, la formulación puede contener una o más sales para ajustar la presión osmótica de la formulación.

- 55
- Otro aspecto de la presente descripción se dirige a métodos para el tratamiento de enfermedades o procesos mediados por el receptor alfa 2B mediante la administración de uno o más de los compuestos descritos actualmente.

Las enfermedades o procesos mediados por el receptor alfa 2B pueden incluir aunque no estar limitadas a glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatías isquémicas, neuropatía óptica, dolor, dolor visceral, dolor de la

córnea, dolor de cabeza, migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome de intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado con neuropatía diabética, el tratamiento de la retinopatía diabética, otros procesos degenerativos de la retina, ictus, déficits cognitivos, procesos neuropsiquiátricos, dependencia y adicción a drogas, síntomas de la abstinencia, trastornos obsesivo-compulsivos, obesidad, resistencia a la insulina, procesos relacionados con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno de déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, ALS de Alzheimer y Parkinson.

Se sabe que el dolor crónico (tal como dolor por cáncer, artritis, y muchos daños neuropáticos) y el dolor agudo (tal como el dolor producido por un estímulo mecánico inmediato, tal como sección tisular, pellizco, pinchazo o rotura) son fenómenos neurológicos distintos mediados en gran medida o bien por diferentes fibras nerviosas y neuroreceptores o por una redistribución o alteración de la función de estos nervios bajo estimulación crónica. La sensación de dolor agudo se transmite bastante rápidamente, en primer lugar por fibras nerviosas aferentes denominadas fibras C, que normalmente tienen un alto umbral para la estimulación mecánica, térmica y química. Mientras los mecanismos del dolor crónico no se entienden completamente, el daño tisular agudo puede dar lugar en minutos u horas después del estímulo inicial a síntomas secundarios, que incluyen una reducción regional en la magnitud del estímulo necesario para provocar una respuesta de dolor. Este fenómeno, que se da típicamente en una región que emana del (aunque mayor que) sitio del estímulo original, se denomina hiperalgesia. La respuesta secundaria puede dar lugar a sensibilidad aumentada profundamente al estímulo mecánico o térmico.

Las fibras aferentes A pueden estimularse a un umbral menor que las fibras C, y parece que están implicadas en la sensación de dolor crónico. Por ejemplo, bajo condiciones normales, la estimulación a bajo umbral de estas fibras (tal como un ligero roce o pinchazo) no es dolorosa. Sin embargo, bajo ciertas condiciones tales como las que siguen un daño del nervio o en el proceso mediado por el virus del herpes conocido como herpes zóster, la aplicación de incluso dicho toque ligero o el roce de la ropa pueden ser muy dolorosas. Este proceso se denomina alodinia y parece estar mediado al menos en parte por los nervios aferentes A. Las fibras C pueden estar implicadas también en la sensación de dolor crónico, aunque en tal caso parece claro que la descarga persistente de las neuronas a lo largo del tiempo provoca alguna clase de cambio que da ahora por resultado la sensación de dolor crónico.

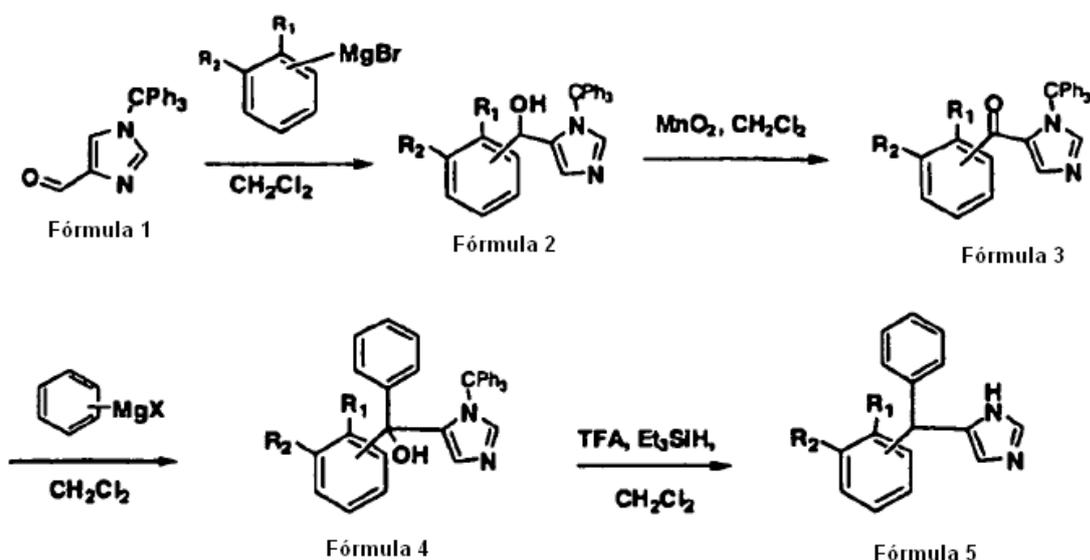
Por "dolor agudo" se entiende dolor inmediato, normalmente de alto umbral, provocado por daño tal como un corte, rotura, quemadura o por estimulación química tal como la experimentada por la exposición a capsaicina, el ingrediente activo en las quindillas.

Por "dolor crónico" se entiende dolor distinto al dolor agudo, tal como, sin limitación, dolor neuropático, dolor visceral (que incluye el provocado por la enfermedad de Crohn y el síndrome de intestino irritable (IBS)), y dolor de referencia.

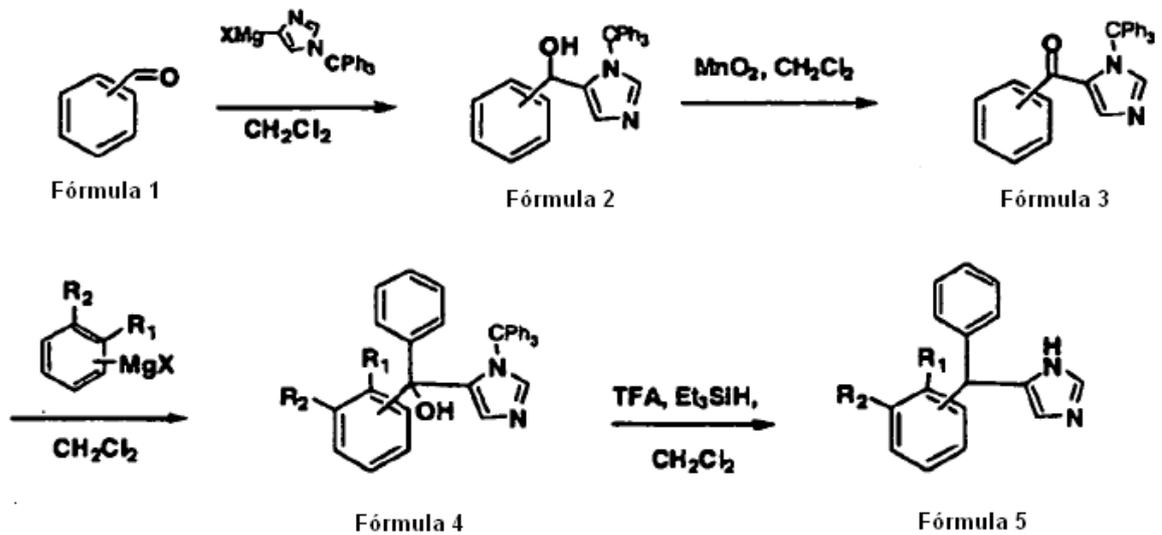
#### Métodos generales para obtener los compuestos de la presente descripción

Los Esquemas de Reacción A y B ilustran los métodos generales para obtener el biaril-imidazol.

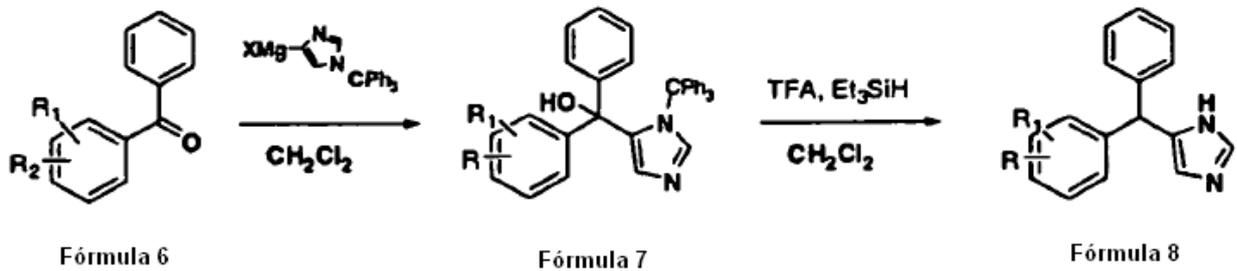
Esquema de Reacción A



Esquema de Reacción B

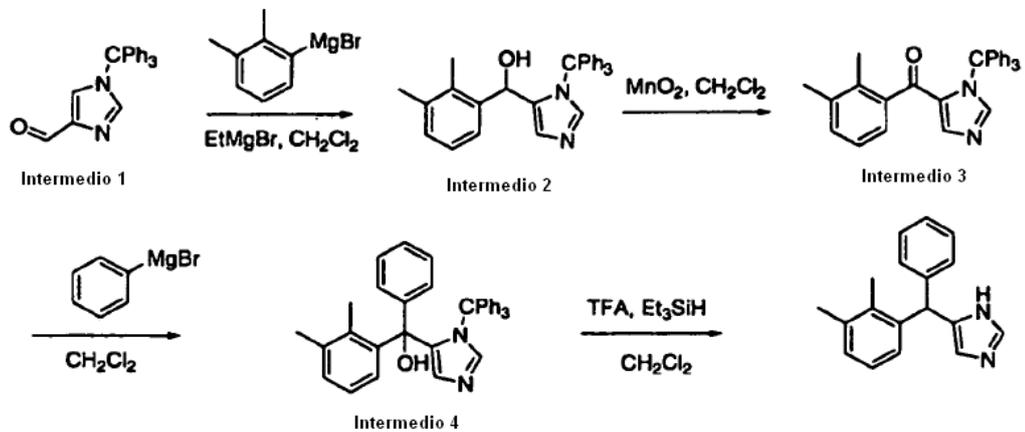


Esquema de Reacción C



5 Ejemplo A

Método A: Procedimiento para el 5-((2,3-diclorofenil)(fenil)metil)-1H-imidazol



Una disolución de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído (Intermedio 1) (1,7 g, 5 mmoles) en diclorometano se trató con bromuro de (2,3-dimetilfenil)magnesio (15 mL, 7,5 mmoles, 0,5 M en THF) a 0°C y se agitó durante 16 h a ta. La

mezcla se apagó con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL). El residuo se aisló en un tratamiento acuoso típico para dar (2,3-dimetilfenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol, (Intermedio 2) como un sólido (2,3 g, 69%, en bruto).

5 Una mezcla de (2,3-dimetilfenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol, (Intermedio 2) (2,3 g, 5,18 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se trató con óxido de manganeso(IV), activado (disponible comercialmente de Aldrich): MnO<sub>2</sub> (4,5 g, 52 mmoles) a ta. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió después a ta y se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por MPLC con 3 a 5% de MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar (2,3-dimetilfenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermedio 3) (2,2 g, 96%).

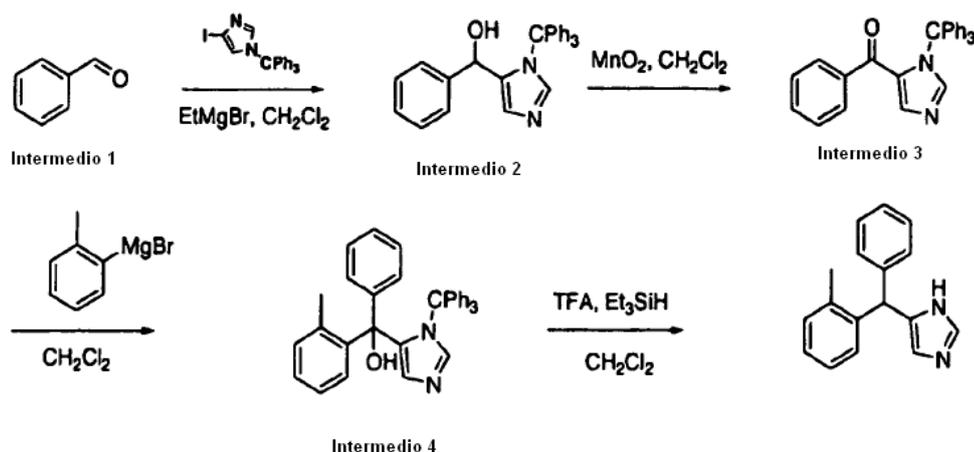
10 La (2,3-dimetilfenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanona, (Intermedio 3) (1,2 g, 2,7 mmoles) en diclorometano (30 mL) se trató con bromuro de fenil-magnesio (1,35 mL, 4,05 mmoles, 3 M en THF) a 0°C y después se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se apagó con agua (10 mL) y una disolución saturada de cloruro de amonio (10 mL). El residuo se aisló en un tratamiento acuoso típico para dar (2,3-dimetilfenil)(fenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol (Intermedio 4) (en bruto).

15 Una mezcla de (2,3-dimetilfenil)(fenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol (Intermedio 4) (en bruto) en diclorometano (30 mL), se hizo reaccionar con TFA:ácido trifluoroacético (4 mL) y trietilsilano (TES) (3 mL) a ta durante 24 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Este material se sometió a un tratamiento acuoso y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5% de NH<sub>3</sub>-MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 5-((2,3-dimetilfenil)(fenil)metil)-1H-imidazol, 646 mg (91% en dos etapas). <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

20

#### Ejemplo B

#### Método B: Procedimiento para 5-(fenil-o-tolil-metil)-1H-imidazol



25 Una disolución de 4-yodo-1-tritilimidazol (disponible comercialmente, 12,3 g, 28,3 mmoles) en diclorometano (100 mL) a -10°C, se trató con bromuro de etilmagnesio (9,4 ml, 28,3 mmoles, 3M en éter) y se dejó reaccionar durante 45 m. Una disolución de 2-metil-benzaldehído (Intermedio 1) (2,0 g, 18,8 mmoles) en diclorometano se añadió por medio de jeringa a -10°C y se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se apagó con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro de amonio (50 mL). El residuo se aisló en un tratamiento acuoso típico y se purificó por MPLC con 3 a 5% de MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanol (Intermedio 2) como un sólido (6,0 g, 76,9%).

30

35 Una mezcla de fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanol (Intermedio 2) (6,0 g, 14,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se trató con óxido de manganeso(IV), activado (disponible comercialmente de Aldrich): MnO<sub>2</sub> (12,4 g, 144 mmoles) a ta. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces a ta y se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por MPLC con 3 a 5% de MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanona (Intermedio 3) (5,5 g, 93%).

40 Una disolución de fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanona (500 mg, 1,2 mmoles) en diclorometano (25 mL) a ta se trató con bromuro de o-tolil-magnesio (1,2 mL, 2,4 mmoles, 2M en éter) y la mezcla de reacción se agitó entonces a ta durante 16 h. La mezcla se apagó con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL). El residuo se aisló en un procedimiento acuoso típico para dar fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanol (Intermedio 4) (620 mg, en bruto).

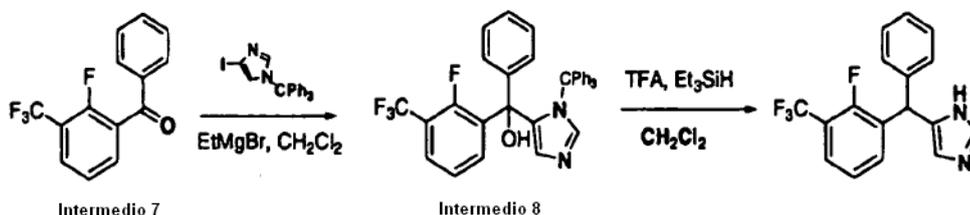
El fenil-o-tolil-(3-tritil-3H-imidazol-4-il)-metanol, (Intermedio 8) (620 g, 1,2 mmoles) en diclorometano (30 mL) se hizo reaccionar con TFA:ácido trifluoroacético (4,0 ml) y trietilsilano (TES) (6,0 ml) a ta durante 24 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Este material se sometió a un tratamiento acuoso y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5% de NH<sub>3</sub>-MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 5-(fenil-o-tolil-metil)-1H-imidazol, 162 mg (53%). <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7,8 (s, 1H), 7,12-7,38 (m, 9H), 6,82 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,21 (s, 1H).

Un procedimiento similar produjo 5-[(3-fluoro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol, 5-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol y 5-[(3-cloro-2-metil-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol.

5-[(3-fluoro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol: <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,61 (s, 1H), 6,8-7,38 (m, 10H), 6,51 (s, 1H), 5,42 (s, 1H). 5-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol: <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,61 (s, 1H), 6,95-7,38 (m, 9H), 6,51 (s, 1H), 5,71 (s, 1H). 5-[(3-cloro-2-metil-fenil)-fenil-metil]-1H-imidazol: <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,01-7,96 (m, 9H), 6,40 (s, 1H), 5,92 (2, 1H), 2,06 (s, 3H).

### Ejemplo C

Método C: Procedimiento para la preparación de 5-((2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)metil)-1H-imidazol



Una mezcla de 4-yodo-1-tritilimidazol (disponible comercialmente) (3,2 g, 7,4 mmoles) en diclorometano (40 mL) a -10°C se trató con bromuro de etil-magnesio (2,4 mL, 7,4 mmoles, 3M en éter) y se dejó reaccionar durante 45 m. Una disolución de (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)metanona, (Intermedio 7) (1 g, 3,7 mmoles) en diclorometano se añadió por medio de una jeringa a -10°C y se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se apagó con agua (50 mL) y una disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL). El residuo se aisló en un tratamiento acuoso típico dio (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol, (Intermedio 8), 2,02 g (94% en bruto).

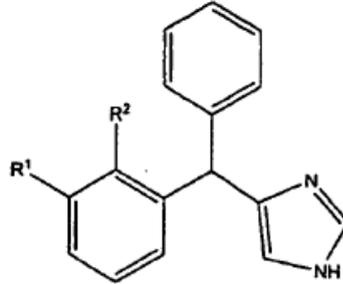
El (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(1-tritil-1H-imidazol-5-il)metanol, (Intermedio 8) (2,02 g, 3,49 mmoles) en diclorometano (30 mL) se hizo reaccionar con TFA:ácido trifluoroacético (5,3 mL, 68 mmoles) y trietilsilano (TES) (2,8 mL, 17 mmoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida y se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Este material se sometió a un tratamiento acuoso y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 5% de NH<sub>3</sub>-MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 5-((2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(fenil)metil)-1H-imidazol, 700 mg (62%). <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,54 (s, 1H), 7,52-7,26 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,49 (s, 1H).

5-((2,3-diclorofenil)(fenil)metil)-1H-imidazol, AGN-213069: <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,49 (s, 1H). 5-((2,3-difluorofenil)(fenil)metil)-1H-imidazol, AGN-213072: <sup>1</sup>HRMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,34 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,20-7,08 (m, 4H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,76 (s, 1H).

Los términos "un", "uno", "el" y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se van a construir para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en este documento o se contradiga claramente por contexto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula 3 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula 3

5 en donde

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN o CF<sub>3</sub>;

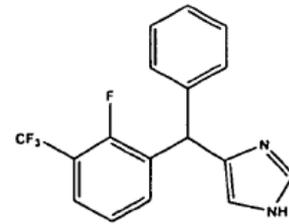
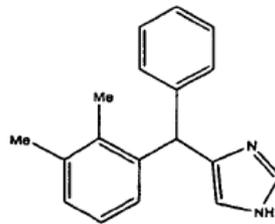
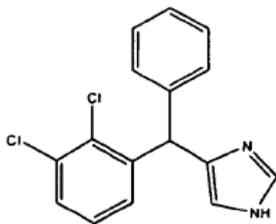
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN o CF<sub>3</sub>; y

cada uno de R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

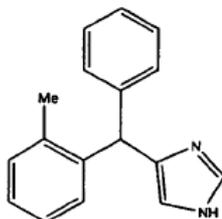
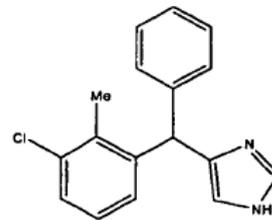
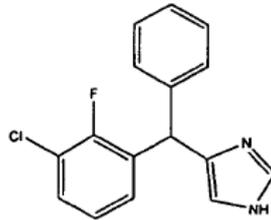
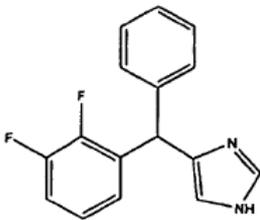
10 2. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es metilo.

3. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde el halógeno es F, Cl o Br.

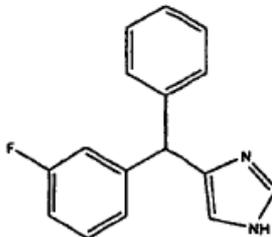
4. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes compuestos o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



15



5. Un compuesto que tiene la siguiente estructura o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquier reivindicación precedente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o proceso mediado por el receptor adrenérgico alfa 2B.

10 8. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso según la reivindicación 7, en donde la enfermedad o proceso se selecciona de glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, retinopatía diabética u otro proceso degenerativo de la retina, un ictus, un déficit cognitivo, un proceso neuropsiquiátrico, dependencia y adicción a drogas, síntomas de la abstinencia, trastorno obsesivo-compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, un proceso relacionado con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, espasticidad, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, depresión, una enfermedad autoinmune, enfermedad de Crohn, gastritis, enfermedad de Alzheimer y ALS de Parkinson.

15 9. Un compuesto o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso según la reivindicación 8, en donde el dolor es dolor visceral, dolor de la córnea, dolor de cabeza, dolor por migraña, dolor por cáncer, dolor de espalda, dolor por síndrome de intestino irritable, dolor muscular o dolor asociado con neuropatía diabética.