

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 218**

51 Int. Cl.:

C07D 295/073 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09766076 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2313384**

54 Título: **Fenil-alquil piperazinas que tienen una actividad moduladora de TNF**

30 Prioridad:

16.06.2008 FR 0803337

23.12.2008 FR 0807361

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

10.12.2013

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris , FR

72 Inventor/es:

BARONI, MARCO;

RITZELER, OLAF y

ZANCHET, MARCO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 433 218 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).

DESCRIPCION

Fenil-alquil piperazinas que tienen una actividad moduladora de TNF

La presente invención se refiere a nuevas fenil-alquil-piperazinas que tienen actividad moduladora de TNF, a las composiciones farmacéuticas que las contienen y a un procedimiento para su preparación.

- 5 El TNF-alfa es una citoquina que ha sido identificada como mediador de la inmunidad, de la inflamación, de la proliferación celular, de la fibrosis, etc. Este mediador está presente copiosamente en el tejido sinovial inflamado y ejerce un papel importante en la patogénesis de la auto-inmunidad (Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32:241-250).

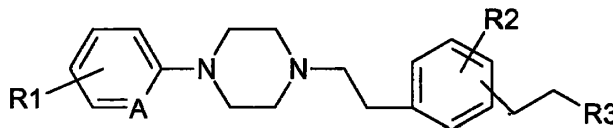
Ahora se ha encontrado que las fenil-alquil-piperazinas poseen una actividad potente con respecto a la modulación del TNF-alfa, más particularmente una actividad inhibidora.

- 10 Los documentos WO 2004 060308 y JP 2001 072660 describen fenil-alquil-piperazinas que tienen una actividad moduladora del TNF- α que difieren de los compuestos de fórmula (I) actualmente reivindicados en que el grupo R1 no pertenece a la lista reivindicada y el grupo CH₂CH₂R₃ está ausente.

En Bioorg se describen fenil-alquil-piperazinas que tienen una actividad moduladora del TNF- α . Med. Chem. Lett., 2000, 10(9), 875-9 y Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(9), 881-4. Sin embargo, llevan un grupo -CH₂NHAc o -NHAc en lugar del grupo -CH₂CH₂R₃ llevado por las reivindicadas aquí y no se contempla ninguna alternativa.

- 15

Así, la presente invención se refiere, según uno de sus aspectos, a fenil-alquil-piperazinas de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 20
- R1 y R2 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C5), un grupo haloalquilo (C1-C5), un grupo perfluoroalquilo (C1-C2), un grupo alcoxi (C1-C5) o un grupo perfluoroalcoxi (C1-C2);
 - R3 representa un grupo alquilo(C1-C5);
 - A representa =CH- o =N-.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

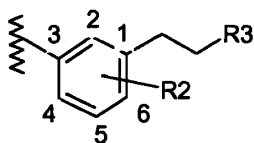
- 30 Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como derivados N-óxidos. Efectivamente, los compuestos de fórmula (I) pueden tener particularmente uno o dos grupos N-óxido en la piperazina. Aunque, en principio, los dos nitrógenos de más arriba pueden estar ambos oxidados, se prefieren los compuestos que tienen un solo N-óxido.

- 35 Según otro objeto de la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) en los cuales:

- R1 representa un grupo haloalquilo (C1-C5), más particularmente un grupo fluoroalquilo(C1-C5), un grupo perfluoroalquilo(C1-C2); y/o
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C5); en forma de base o de sal de adición a un ácido.

- 40 Según otro objeto de la invención, la piperazina está unida por el grupo etilo en posición 3 al grupo fenilo:



y/o

- R1 representa un grupo perfluoroalquilo(C1-C2); y/o
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C3).

5 Según otro objeto de la invención, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) siguientes:

1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Según otro objeto de la invención, se puede citar un compuesto de fórmula (I) elegido entre:

- compuesto n°1: hemipamoato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n°1 bis: hemipamoato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina en mezcla con 0,5 moles de ácido pámico libre;
- compuesto n° 2: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 3: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-propil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 4: hidrocloreuro de 1-(3-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 5: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-heptil-fenil)-etil]-piperazina;
- 15 • compuesto n° 6: hidrocloreuro de 1-(6-trifluorometil-pirid-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 7: hidrocloreuro de 1-(3-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 8: hidrocloreuro de 1-(3-difluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 9: hidrocloreuro de 1-(fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 10: hidrocloreuro de 1-(3-metoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 20 • compuesto n° 11: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-(2-metilbutil)-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 12: hidrocloreuro de 1-(3-difluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 13: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-heptil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 14: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-hexil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 15: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-propil-fenil)-etil]-piperazina;
- 25 • compuesto n° 16: hidrocloreuro de 1-(fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 17: hidrocloreuro de 1-(4-cloro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 18: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 19: bencenosulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 20: 2-naftalenosulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 30 • compuesto n° 21: p-tolilsulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 22: hemi2,5-naftaleno-disulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;

- compuesto n° 23: dihidrocloruro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 24: base libre de 1-(4-metoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 25: dihidrocloruro de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 26: dihidrocloruro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina;
- 5 • compuesto n° 27: hidroccloruro de 1-(4-terc-butil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 28: dihidrocloruro de 1-(4-etoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 29: dihidrocloruro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-m-tolil-piperazina;
- Compuesto N° 30: dihidrocloruro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-piridin-2-il-piperazina;
- compuesto n° 31: hidroccloruro de 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 10 • compuesto n° 32: hidroccloruro de 1-(2-cloro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 33: hidroccloruro de 1-(2-metil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 34: hidroccloruro de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 35: hidroccloruro de 1-(5-cloro-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 36: oxalato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 15 • compuesto n° 37: fumarato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 38: succinato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 39: dihipurato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina.

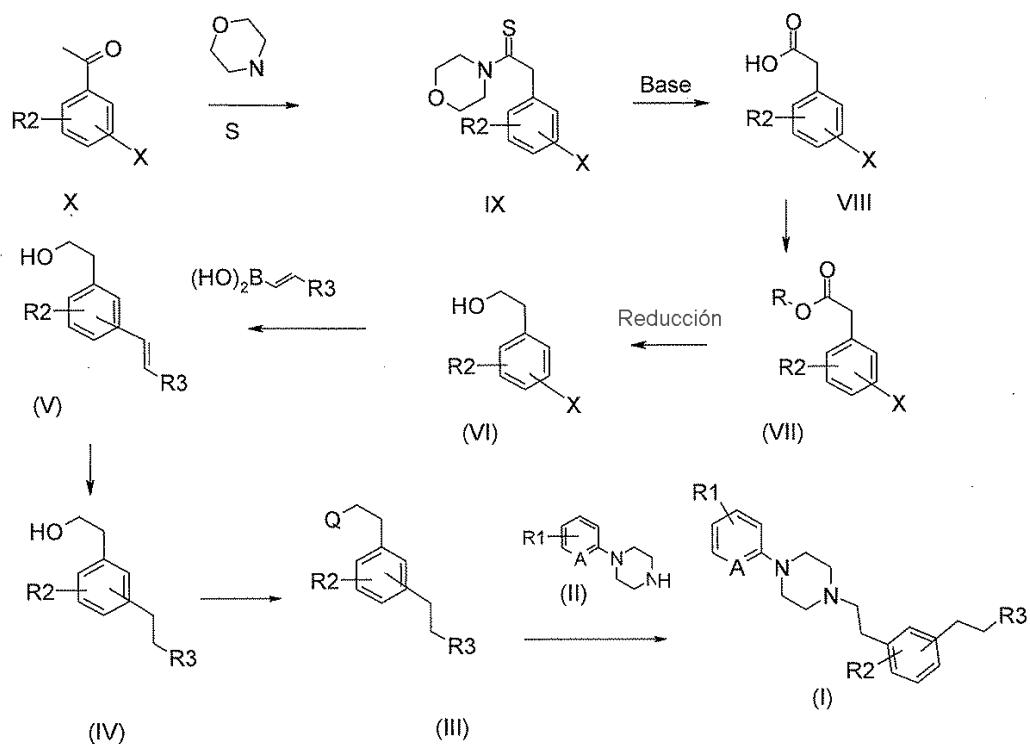
En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 20 • un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo(C1-C5) comprende de 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar de modo más particular los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, isopentilo, ...
- un grupo haloalquilo: un grupo alquilo tal como se define aquí más adelante donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo fluoroalquilo puede tener uno o más átomos de flúor;
- 25 • un grupo perfluoroalquilo: un grupo alquilo tal como se define aquí más adelante donde todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor;
- un grupo alcoxi: un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- 30 • un grupo perfluoroalcoxi, un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de flúor.

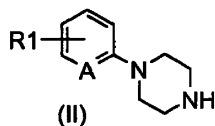
En el texto que sigue, se entiende por grupo saliente un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

35

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el esquema 1:

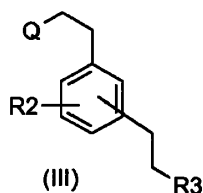


Según este esquema, los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por condensación de un compuesto de fórmula (II):



5

en la que R1 y A se definen como antes, con un compuesto de fórmula (III)



en la que R2 y R3 son tal como se han definido más arriba y Q es un grupo saliente.

10 Como grupo saliente Q, se puede utilizar por ejemplo un átomo de halógeno o cualquier grupo adecuado para la condensación con una amina. La reacción de condensación se efectúa de manera convencional por mezcla de los compuestos de partida (II) y (III) en un disolvente orgánico tal como un alcohol, por ejemplo metanol o butanol, opcionalmente en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, 4-dimetilamino-piridina o trietilamina, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del disolvente elegido. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura comprendida entre 5 y 25°C.

15 El compuesto de fórmula (III) se prepara por transformación del hidroxilo del compuesto de fórmula (IV) en el grupo saliente Q según métodos clásicos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el hidroxilo se puede transformar en halógeno tal como bromo en presencia de ácido brómico, tetrabromuro de carbono o bromuro de tionilo; o bien tal como cloro en presencia de cloruro de tionilo. Así se puede preparar como grupo saliente el grupo mesiloxi (CH₃-SO₂-O-) o tosiloxi (tolil-SO₂-O) por reacción de los productos de fórmula (IV) con cloruro de metanosulfonilo o de p-tolilsulfonilo.

20

El compuesto (IV) se obtiene por reducción del doble enlace del compuesto de fórmula (V). La reducción se puede efectuar según métodos clásicos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo en presencia de hidrógeno

sobre catalizador a base de paladio/carbón vegetal en un disolvente orgánico tal como etanol a una temperatura comprendida entre 20 y 40°C.

5 El compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reacción de Suzuki (J. Org. Chem., 55 6184 -1990). Según este método, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en la que X representa un halógeno, más particularmente bromo o yodo; o un trifluorometilsulfonato con un ácido vinilborónico o un boronato de vinilo en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano.

10 El compuesto de fórmula (VI) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (X) siguiendo las etapas descritas en el esquema 1 en condiciones bien conocidas por el experto en la materia y análogas o tal como se detallan en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II) son comerciales o se pueden preparar por métodos bien conocidos por el experto en la materia.

15 En el esquema, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

El procedimiento según la invención puede comprender igualmente la etapa de aislamiento y/o purificación del compuesto de fórmula (I) así obtenido y/o su transformación opcional en una de sus sales y/o sus N-óxidos.

20 El compuesto deseado se aísla en forma de base libre o de una de sus sales siguiendo las técnicas convencionales. La base libre se puede transformar en una de sus sales por simple salificación en un disolvente orgánico tal como un alcohol, preferentemente etanol o isopropanol, un éter tal como 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, acetona o un hidrocarburo tal como hexano.

25 Los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo N-óxido en los átomos de nitrógeno se pueden preparar por oxidación de los compuestos de fórmula (I) correspondientes. En ese caso, el compuesto de fórmula (I) tal como se ha obtenido por las síntesis arriba mencionadas se somete a una reacción de oxidación siguiendo métodos convencionales, por ejemplo a reacción con ácido m-cloro-perbenzoico en un disolvente adecuado y se aísla siguiendo las técnicas habituales bien conocidas por el experto en la materia.

30 Los siguientes ejemplos describen la preparación de un compuesto según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. El número del compuesto ejemplificado remite al dado en la tabla más adelante, que ilustra la estructura química y las propiedades físicas del compuesto según la invención.

Las medidas físico-químicas se han efectuado de la siguiente forma:

Los puntos de fusión se han medido con un aparato Buchi B540.

35 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN 1H) se han registrado a 500 MHz sobre un aparato Bruker equipado con una consola Avance. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación a la frecuencia TMS.

Todos los espectros se han registrado a la temperatura de 40°C.

Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes: s = singlete, bs = singlete ancho, m= multiplete, bm = multiplete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete.

• = no integrable debido a la interferencia con un pico ancho debido al agua.

40 Por la técnica LC/MS:

Sistema ThermoElectron LCQ Deca XP Max equipado con un detector de espectrometría de masas con trampa de iones así como un detector de haz de diodos.

Los sistemas cromatográficos utilizados son los siguientes:

método A)

- 45
- columna Kromasil C18 (2,1 x 50 mm) 3,5µm
 - Eluyente A = H2O acetato de amonio pH 6,5, 5mM
 - Eluyente B = CH3CN.

ES 2 433 218 T3

- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 12 minutos, después elución con 95% de B durante 3 minutos.
- Caudal 0,5 ml/minuto.
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

método B)

- 5
- columna Kromasil C18 (2,1 x 50 mm) 3,5µm
 - Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA
 - Eluyente B = CH₃CN.
 - Gradiente de 98% de A a 95% de B en 15 minutos, después elución con 95% de B durante 5 minutos.
 - Caudal 0,5 ml/minuto.
- 10
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

Método C)

- columna Varian Sunfire C18 (2,0 x 100 mm) 3,5µm
 - Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA.
 - Eluyente B = CH₃CN.
- 15
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 15 minutos, después elución con 95% de B durante 5 minutos.
 - Caudal 0,5 ml/minuto.
 - Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

Método D)

- columna Waters Atlantis DB C18 (2,0 x 50 mm) 3,0µm
- 20
- Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA
 - Eluyente B = CH₃CN.
 - Gradiente de 98% de A a 95% de B en 15 minutos, después elución con 95% de B durante 5 minutos.
 - Caudal 0,5 ml/minuto.
 - Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

25 Método E)

- columna XTerra C18 (2,1 x 50 mm) 3,5µm n°186000400
 - Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA
 - Eluyente B = CH₃CN.
 - Gradiente de 98% de A a 95% de B en 15 minutos, después elución con 98% de B durante 5 minutos.
- 30
- Caudal 0,5 ml/minuto.
 - Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

Método F)

- columna Ascentis C18 2x50mm 3µm
- Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA

- Eluyente B = CH₃CN
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 10 minutos y elución con 95% de B durante 5 minutos.
- Flujo 0,5 mL/minuto; temperatura 40°C
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

5 Método G)

- columna Ascentis C18 2x50mm 3µm
- Eluyente A = H₂O + 0,05% de TFA
- Eluyente B = CH₃CN + 0,035% de TFA
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 12 minutos y elución con 95% de B durante 3 minutos.

10 • Flujo 0,7 mL/minuto; temperatura 40°C

- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1 mg/ml en una mezcla de CH₃CN: H₂O = 9:1

Los productos se detectan en UV a 220 nm.

Para la parte de espectrometría de masas:

- Modo de ionización: electropulverización positiva (ESI+ polaridad+)

15 • Exploración de 100 a 1200 uma

El gel de sílice para la cromatografía flash en columna está comercializado por Biotage.

PREPARACIÓN 14 -(2-Bromo-etil)-1-metil-2-pentil-benceno

1a) Ácido (3-bromo-4-metil-fenil)-acético

20 Se mezcla 13 g (0,061 mol) de 3-bromo-4-metil-acetofenona, 2,1 g (0,065 mol) de azufre, 14 ml de morfina y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidratado. Se calienta bajo una corriente de nitrógeno a 130°C. Después de 7 horas, se enfría, se añaden 35 ml de etanol absoluto y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se disuelven 13,9 g de la tioamida así formada en una solución de 110 ml de etanol, 70 ml de agua y 6 g de NaOH y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se evapora el disolvente y a continuación la mezcla de reacción se acidula con una solución diluida de ácido clorhídrico. Se obtienen la precipitación de un sólido blanco. Se filtra y se

25 obtienen 9,16 g del compuesto del título.

1b) 2-(3-Bromo-4-metil-fenil)-etanol

30 Se disuelve el compuesto de la preparación 1a) en 170 ml de etanol. Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 30 minutos. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se evapora el etanol y el residuo se recoge en éter dietílico. Se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se evapora a vacío. Se obtienen 7,1 g del éster que se disuelve en 70 ml de THF. Se añade gota a gota una solución de 7,6 ml de complejo de sulfuro de dimetilo y borano en 110 ml de THF, en atmósfera de nitrógeno, y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a 0 °C y se añaden con precaución 120 ml de metanol. Se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se evapora en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo. Se lava con una solución diluida de amoníaco, se seca y se evapora a vacío.

35 Se obtienen 5,4 g en forma de un aceite que corresponde al compuesto del título.

1c) 2-[4-metil-3-(pent-1-enil)-fenil]-etanol

40 Se mezclan 2,0 g (0,0093 mol) del producto de la etapa anterior, 1,12 g (0,01 mol) de ácido pentenil-borónico, 2,1 g (0,037 mol) de KOH, 1,5 g (0,0046 mol) de bromuro de tetrabutilamonio y 50 mg de Pd-tetrakis(trifenilfosfina) en 50 ml de THF. Se calienta a reflujo bajo una corriente de nitrógeno durante 4 horas. Se vierte la mezcla en agua, se extrae con éter dietílico, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo = 9/1. Se obtienen 740 mg del producto del título en forma de un aceite.

1d) 2-(4-Metil-3-pentil-fenil)-etanol

El producto de la etapa anterior, 0,74 g (0,0036 mol), se disuelve en 46 ml de etanol, se añaden 0,12 g de Pd/C al 10% y se deja reaccionar bajo una corriente de hidrógeno durante 5 horas a la temperatura de 40°C. Se filtra y se evapora a vacío. Se obtienen 0,65 g del compuesto del título en forma de un aceite.

5 1e) 4-(2-Bromo-etil)-1-metil-2-pentil-benceno

El producto de la etapa anterior, 0,65 g (0,0032 mol), se carga en un matraz que contiene 8 ml de una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48%. Se calienta a 130°C durante 6 horas. Se enfría y se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora a vacío. Se obtienen 0,65 g del compuesto del título en forma de un aceite.

10 PREPARACIÓN 2 4 -(2-Metanosulfonilo-etil)-1-metoxi-2-pentil-benceno

2a) Ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético

Operando como se ha descrito para la preparación 1a) pero utilizando 3-bromo-4-metoxi-acetofenona en lugar de 3-bromo-4-metil-acetofenona, se obtiene el compuesto del título.

2b) 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-etanol

15 Operando como se describe para la preparación 1b) pero utilizando el compuesto 2a) de la etapa anterior en lugar del compuesto 1a), se obtiene el compuesto del título.

2c) 2-[4-metoxi-3-(pent-1-enil)-fenil]-etanol

Operando como se describe para la preparación 1c) pero utilizando el compuesto 2b) de la etapa anterior en lugar del compuesto 1a), se obtiene el compuesto del título.

20 2d) 2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etanol

Operando como se describe para la preparación 1d) pero utilizando el compuesto 2c) de la etapa anterior en lugar del compuesto 1c), se obtiene el compuesto del título.

2e) 4-(2-Metanosulfonilo-etil)-1-metoxi-2-pentil-benceno

25 Se cargan en un matraz 1,2 g (0,0054 mol) del compuesto 2d) de la etapa anterior, 20 ml de diclorometano, 0,75 ml (0,0054 mol) de trietilamina y, a 0-5°C, 0,42 ml (0,0054 mol) de cloruro de metanosulfonilo.

Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lava con agua, se seca y la fase orgánica se evapora a vacío. Se obtiene el producto del título en forma de un aceite amarillo.

EJEMPLO 1: compuesto nº1: 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina y su hemipamoato

30 Se cargan en un matraz 1,98 g (0,00777 mol) del compuesto de la preparación 1, 1,5 g (0,0065 mol) de (3-trifluorometilfenil)-1-piperazina, 1,35 g (0,00975 mol) de carbonato de potasio y 40 ml de n-butanol. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Se evapora el n-butanol, el residuo se recoge con acetato de etilo, se lava con agua, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo = 95/5.

35 Se mezcla la solución de 300 mg de la base libre obtenida en THF con una solución de 180 mg d ácido pamoico en THF/agua 8:2.

Se concentra a vacío. Se añaden 6 ml de etanol y se obtiene la formación de un sólido que se filtra. Se cristaliza en caliente con etanol y se obtiene el hemipamoato blanquecino: 450 mg con p.f = 156-157. Una cristalización ulterior con etanol permite obtener un p.f. de 157-158.

Punto de fusión = 157-158°C;

40 M+H+ (Método A) = TR 10,9 min m/z 419 (MH+)

RMN 1H: δ (ppm, dmso-d₆): 0,88 (m; 3H); 1,27-1,39 (m; 4H); 1,45-1,59 (m; 2H); 2,23 (s; 3H); 2,50-2,58 (m; 2H**); 2,75-2,89 (m; 2H); 2,89-3,50 (m; 10H*); 4,74 (s; 1H); 6,97 (dd, Ja= 7,7 Hz; Jb= 1,4 Hz; 1H); 7,02 (d; J= 1,4 Hz; 1H); 7,07 (d; J= 7,7 Hz; 1H); 7,08-7,15 (m; 2H); 7,16-7,32 (m; 3H); 7,45 (dd→t; J= 8 Hz; 1H); 7,74 (d; J= 8 Hz; 1H); 8,17 (d; J= 8 Hz; 1H); 8,30 (s; 1H).

45 Según una de las variantes de la presente invención, se prepara el compuesto 1bis, mezcla de hemipamoato de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina y ácido pamoico libre (razón molar 1:0,5) según el método siguiente:

Se mezclan 600 mg de la base libre obtenida según el método del ejemplo 1 en solución de THF con 540 mg de ácido pamoico en solución de THF/agua 8:2.

Se evapora a vacío y después el residuo se trata con una mezcla de THF y éter isopropílico. Se calienta y se filtra. Se obtuvieron 1 g de sólido amarillo.

5 Punto de fusión = 158-159°C;

M+H+ (Método B) = TR 10,1 min m/z 419 (MH+)

EJEMPLO 2: compuesto n°2: 1-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina y su hidrocloreuro

10 Se cargan en un matraz 0,336 g (0,00112 mol) de compuesto de la preparación 2, 20 ml de isopropanol, 0,47 ml de trietilamina (0,0036 mol), y 0,21 ml (0,00112 mol) de 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina. Se calienta a la temperatura de reflujo durante una noche. Se evapora el disolvente a vacío y se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2. Se obtienen 300 mg de base libre con la que se prepara el hidrocloreuro en isopropanol en presencia de una solución de isopropanol saturada con HCl.

Se filtra y se obtienen 100 mg de un sólido blanco.

Punto de fusión = 146-149 °C

15 M+H+ (Método B) = TR 7,0 min m/z 435 (MH+)

RMN 1H: δ (ppm, dmsó-d6): 0,88 (m; 3H); 1,23-1,38 (m; 4H); 1,53 (m; 2H); 2,51-2,57 (m; 2H^{**}); 2,95-3,05 (m; 2H); 3,11-3,28 (m; 4H); 3,30-3,41 (m; 2H); 3,60-3,70 (m; 2H^{*}); 3,77 (s; 3H); 3,93-4,04 (m; 2H); 6,92 (d; J= 8 Hz; 1H); 7,05 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,07 (dd, J_a= 8 Hz; J_b= 2 Hz; 1H); 7,17 (d ancho; J= 7 Hz; 1H); 7,29 (s ancho; 1H); 7,31 (d ancho; J= 8 Hz; 1H); 7,49 (dd→t; J= 8 Hz; 1H); 10,59 (s ancho; 1H).

20 **EJEMPLO 3:** compuesto n°38: 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina y su oxalato

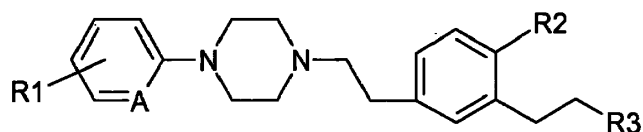
25 Se cargan en un matraz 0,24 g (0,89 mmol) del compuesto de la preparación 1, 0,24 g (0,1 mmol) de (3-trifluorometilfenil)-1-piperazina, 0,22 g (1,6 mmol) de carbonato de potasio y 10 ml de n-butanol. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Se evapora el n-butanol, el residuo se recoge con acetato de etilo, se lava con agua, se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo = 95/5. Así se obtienen 130 mg del producto del título en forma de un aceite. Se disuelve el producto en 2 ml de isopropanol. Se añade una solución de ácido oxálico en isopropanol y se obtiene la precipitación del oxalato que se aísla en forma de un sólido blanco por filtración (0,12g).

Punto de fusión = 193-194°C;

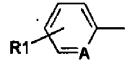
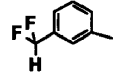
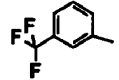
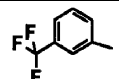
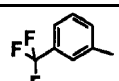
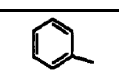
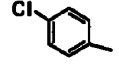
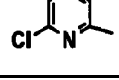
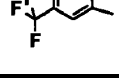
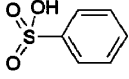
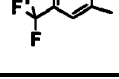
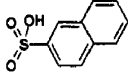
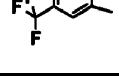
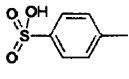
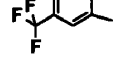
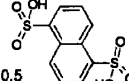
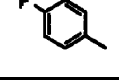
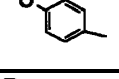
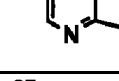
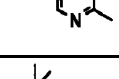
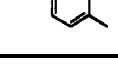
30 M+H+ = RT 6,7 min m/z 419 (MH+)

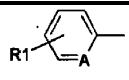
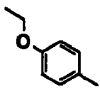





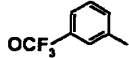

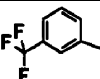
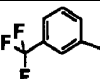
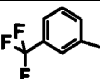
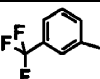
RMN 1H δ (ppm, dmsó-d6): 0,89 (m; 3H); 1,28-1,40 (m; 4H); 1,46-1,59 (m; 2H); 2,23 (s; 3H); 2,50-2,57 (m; ^{**}); 2,78-2,89 (m; 2H); 2,91-3,08 (m; ^{*}); 3,39 (s ancho; 4H); 6,97 (dd, J_a= 7,7Hz; J_b= 1,6Hz; 1H); 7,02 (s ancho 1H); 7,07 (d; J= 7,7Hz; 1H); 7,12 (d; J= 7,4Hz; 1H); 7,22 (s ancho; 1H); 7,27 (d ancho; J= 8,4Hz; 1H); 7,45 (m; 1H).

TABLA



N°	R1	R2	R3	Sal	PF °C	M+H+
1		4-CH3	3-n-C3H7	 0.5	157-158°C	MH+ 419 RT 10,9 Método A
1 bis		4-CH3	3-n-C3H7	 0.5 + 0,5 mol ácido pamoico libre	158-159°C	MH+ 419 RT 10,1 Método B
2		4-OCH3	3-n-C3H7	HCl	146-149°C	MH+ 435 RT 7,0 Método B
3		4-CH3	3-CH3	HCl	198-200°C	MH+ 391 RT. 6,6 Método B
4		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	215-217°C	MH+ 369 RT. 7,4 Método B
5		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	190-192°C	MH+ 447 RT 7,2 Método C
6		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	161-163°C	MH+ 420 RT. 7,6 Método B
7		4-OCH3	3-n-C3H7	HCl	174-177°C	MH+ 385 RT 6,7 Método B
8		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	182-185°C	MH+ 401 RT. 10,2 Método D
9		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	200-202°C	MH+ 351 RT. 6,9 Método B
10		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	199-201°C	MH+ 381 RT 7,1 Método B
11		4-CH3		HCl	149°C	MH+ 433 RT 10,2 Método B

N°		R2	R3	Sal	PF °C	M+H+
12		4-OCH3	3-n-C3H7	HCl	125-128°C	MH+ 417 RT. 6,9 Método D
13		4-OCH3	3-n-C5H11	HCl	214°C	MH+ 463 RT. 10,3 Método A
14		4-CH3	3-n-C4H9	HCl	187°C	MH+ 433 RT. 7,2 Método B
15		4-OCH3	3-CH3	HCl	184-185°C	MH+ 407 RT. 6,1 Método C
16		4-OCH3	3-n-C3H7	HCl	171-173°C	MH+ 367 RT 6,5 Método B
17		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	203°C	MH+ 385 RT 10,9 Método A
18		4-CH3	3-n-C3H7	HCl	180-181°C	MH+ 386 RT 10,6 Método B
19		4-CH3	3-n-C5H11		165 °C	MH+ 419 RT 7,2 Método B
20		4-CH3	3-n-C5H11		160-164°C	MH+ 419 RT 7,2 Método B
21		4-CH3	3-n-C5H11		163-165°C	MH+ 419 RT 7,1 Método B
22		4-CH3	3-n-C5H11		283-285°C	MH+ 419 RT 7,5 Método B
23		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	>201	MH+ 369 RT 7,3 Método G
24		4-CH3	3-n-C5H11	-	68-70	MH+ 381 RT 6,3 Método F
25		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	190-192	MH+ 430 RT 6,5 Método F
26		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	>212	MH+ 420 RT 7,6 Método G
27		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	193-195	MH+ 407 RT 8,3 Método G

N°		R2	R3	Sal	PF °C	M+H+
28		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	228-230	MH+ 395 RT 7,38 Método G
29		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	226-228	MH+ 365 RT 7,1 Método G
30		4-CH3	3-n-C5H11	2*HCl	183-185	MH+ 352 RT 5,5 Método E
31		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	185-187	MH+ 430 RT 6,5 Método G
32		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	200-202	MH+ 385 RT 7,1 Método E
33		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	220-222	MH+ 365 RT 7,6 Método E
34		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	197-200	MH+ 435 RT 7,8 Método E
35		4-CH3	3-n-C5H11	HCl	199-201	MH+ 386 RT 7,8 Método E
36		4-CH3	3-n-C3H7	Oxalato	193-194	MH+419 RT 6,7 Método E
37		4-CH3	3-n-C3H7	Fumarato	140	MH+419 RT 6,9 Método E
38		4-CH3	3-n-C3H7	Succinato	95-96	MH+419 RT 6,6 Método E
39		4-CH3	3-n-C3H7	di-hipurato	91-92	MH+419 RT 6,7 Método E

Los compuestos de la invención poseen propiedades interesantes en relación con la inhibición del TNF- α .

Estas propiedades se han demostrado con ayuda de un ensayo destinado a medir el efecto de moléculas sobre la síntesis del TNF- α inducida en ratones Balb/c por el lipopolisacárido (LPS) de Escherichia Coli (055:B5, Sigma, St Louis, Mo).

5

Los productos de ensayo se administran por vía oral a dos grupos de cinco hembras de ratón Balb/c (Charles River, Francia) de 7 a 8 semanas de vida. Una hora después, se administra el LPS por vía intravenosa (10 μ g/ratón). Se extrae una muestra de sangre de cada animal 1,5 horas después de la administración del LPS. Las muestras se centrifugan, se recoge el plasma y se congela a -80°C. Se mide el TNF- α con la ayuda de un kit comercial (R y D, Abingdon, UK).

10

En este ensayo, el compuesto 38 se ha mostrado muy activo inhibiendo la síntesis del TNF- α incluso a dosis muy reducidas, CI50= 0,1 mg/Kg

Estas propiedades también se han demostrado con ayuda de un ensayo destinado a medir el efecto de moléculas sobre la síntesis del TNF- α inducido en ratas Sprague-Dawley por el lipopolisacárido (LPS) de Escherichia Coli (055:B5, Sigma, St Louis, Mo).

5 Los productos de ensayo se administran por vía oral a dos grupos de diez machos de rata Sprague-Dawley que pesan aproximadamente 200 gramos. Dos horas después, se administra el LPS por vía intravenosa (0,1 mg/kg). Se extrae una muestra de sangre de cada animal 1,5 horas después de la administración del LPS. Las muestras se centrifugan, se recoge el suero y se congela a -80°C. Se mide el TNF- α con la ayuda de un kit comercial (RPN 2744 Amersham, UK).

10 En este ensayo, los compuestos se han mostrado muy activos inhibiendo la síntesis del TNF- α incluso a dosis muy reducidas, CI50= de 0,3 a 1mg/Kg, especialmente una CI50=0,3mg/Kg para el compuesto 1 y una CI50=1mg/Kg para los compuestos 4 y 8.

Los compuestos de la invención se han ensayado en un modelo de inflamación articular.

15 El compuesto (1ng/articulación en suspensión en 10 μ l de una solución al 2% PVP(Polivinilpirrolidona)/ 1% de lutrol F68/ 0,9 % de NaCl) según la invención se inyecta una hora antes de la primera inyección de zymosan® (véase aquí mas adelante) en la articulación de un hámster.

20 Inducción de la inflamación articular de la rodilla: Con anestesia ligera con Isofluran, se inyecta en la articulación de la rodilla del hámster macho una suspensión de zymosan ® a una dosis de 100 μ g en 10 μ l de disolución salina. El zymosan® es un extracto de levadura que produce una fuerte inflamación dependiente de la dosis cuando se inyecta subcutáneamente. En las condiciones experimentales descritas aquí (inyección en la articulación de la rodilla), induce una hiperalgesia con una duración de una semana. Para prolongar esta duración, se han aplicado 3 inyecciones consecutivas de zymosan®. El tiempo de latencia de la retirada de la pata, después de la exposición de la piel plantar a un estímulo térmico definido, se mide utilizando un aparato (Plantar Test Ugo Basile Biological Research Apparatus, Comerio, Italia) que comprende una minicámara para asegurar el posicionamiento exacto de la radiación infrarroja por debajo de la pata trasera implicada.

25 Medida de la hiperalgesia secundaria:

30 El minuterio que mide la duración de la luz infrarroja reflejada por la pata trasera es puesto en marcha por el investigador y se para automáticamente una vez que el animal agita o retira su pata. La luz infrarroja es parada por el investigador después de 16 segundos en el caso en que el animal no retire la pata con el fin de evitar una quemadura. El tiempo de latencia de la retirada de la pata en segundos se utiliza como medida del dolor. La medida se ha realizado 4 horas después de la primera inyección de zymosan® y durante las 3 semanas siguientes. En este ensayo, los compuestos representativos de la invención y particularmente el compuesto 1 muestra una reducción eficaz del dolor en un período de 3 semanas.

Los compuestos de la invención también se ensayan en un modelo de dolor neuropático: medida del efecto anti-alodínico en la lesión selectiva del nervio (SNI, por sus siglas en inglés Spared Nerve Injury).

35 En este modelo in vivo de ratón que sufre dolor neuropático crónico, el efecto sobre la alodinia táctil, una sensación dolorosa inducida después de un estímulo mecánico normalmente no doloroso, es incitado en una pata trasera por lesión quirúrgica del largo nervio ciático. Dicho efecto se determina a continuación midiendo el umbral de retirada de la pata (PWT), es decir la fuerza ejercida (expresada en gramos) a la cual el ratón ha retirado la pata trasera.

40 La alodinia táctil se determina sobre las dos patas traseras, es decir homolateral y contralateral a la lesión determinada después de la cirugía, con el ensayo automático von Frey, en el que la piel plantar de las patas traseras se expone a un estímulo de presión de intensidad creciente hasta 5 gramos, utilizando un bastón de aguja de descarga. La fuerza en gramos a la cual el animal ha respondido retirando la pata de atrás (el umbral de retirada de la pata (PWT), se utiliza como una medida de alodinia táctil.

45 Se han utilizado dos grupos de ensayo con los compuestos según la invención y un grupo testigo de animales, estando constituido cada uno de ellos por cuatro machos de ratón C57B6. En todos los grupos, se ha determinado la línea basal de los valores de PWT (BL) antes de la cirugía. Bajo anestesia general y con el fin de inducir dolor neuropático, se ligan las dos ramas mayores del nervio ciático largo y se corta transversalmente en todos los grupos, dejando intacto el nervio safeno externo (le lesión selectiva del nervio, SNI). En este modelo de dolor neuropático, la alodinia táctil se desarrolla completamente en los dos días siguientes al corte transversal del nervio en la pata trasera homolateral a la lesión y permanece estable en el grupo testigo en el curso del periodo de observación del experimento.

50 7 días después de la cirugía, inmediatamente antes de la administración del compuesto, es decir a tiempo 0 h, y en todos los grupos, se han determinado los valores PWT para la pata trasera homolateral (lesionada) y la pata trasera contralateral (no lesionada). Les compuestos según la invención o el vehículo se han administrado a los animales por inyección en la vena de la cola (i.v). En los grupos de ensayo, los ratones han recibido 0,1 ml/10 g de una solución de los compuestos de ensayo en el vehículo (Etanol/Cremophor/Salino tamponado con fosfato 1:1:18) a

55

una dosis de 1 mg/kg. En el grupo testigo, los ratones han recibido de forma análoga 0,1 ml/10g del vehículo. 1 h, 2 h, 4 h y 6 h después de la administración, se han determinado los valores de PWT.

5 Para el análisis estadístico, los valores de PWT medidos se han analizado por ANOVA con 1 vía y la Comparación Múltiple Bonferroni. A la dosis evaluada (1mg/kg i.v.) se ha observado una reducción de dolor estadísticamente significativa (por medición del efecto anti-alodínico) para el ejemplo 1 de 1 h a 6 h.

Gracias a esta actividad, los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades vinculadas a trastornos inmunitarios e inflamatorios o como analgésicos para el tratamiento del dolor.

10 Especialmente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados para tratar la aterosclerosis, las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades que acarrear la desmielinización neuronal (tales como la esclerosis múltiple), asma, dolor o inflamación articular, más particularmente hombro, rodilla, dedos, ..., artritis reumatoide y sus dolores articulares, osteoartritis y sus dolores articulares así como otros dolores articulares inflamatorios, u otros dolores inflamatorios (v.g. higroma, tendinitis,...), enfermedades fibróticas, fibrosis idiopática pulmonar, fibrosis quística, glomerulonefritis, espondilitis reumatoide, gota, resorción ósea y cartilaginosis, osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, uveoretinitis, choque séptico, septicemia, choque endotoxínico, reacción del injerto contra el huésped, rechazo de injerto, síndrome de disnea respiratoria en el adulto, silicosis, asbestosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lupus eritematoso diseminado, choque hemodinámico, patologías isquémicas (infarto de miocardio, isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, ataque cardiaco), ataques postisquémicos por reperfusión, malaria, infecciones micobacterianas, meningitis, lepra, infecciones virales (HIV, citomegalovirus, virus herpes), infecciones oportunistas relacionadas con el sida, tuberculosis, psoriasis, dermatitis atópica y de contacto, diabetes, caquexia, cáncer, daños relacionados con radiaciones.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para el tratamiento de las enfermedades mencionadas arriba.

25 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

35 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral, tales como los comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intraarticular, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, 40 pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg.

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de solución o suspensión intraarticular puede comprender los componentes siguientes:

5 Compuesto según la invención

Polivinilpirrolidona (PVP) K17	2%
Lutrol F68	1 %
NaCl	0,9%

Por vía intraarticular, la dosis del principio activo administrado puede alcanzar 0,01 a 40 mg/kg por articulación, preferentemente la frecuencia de las inyecciones está separada al menos un mes.

10 Como ejemplo adicional, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de solución o suspensión intraarticular puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	48 mg
Polivinilpirrolidona (PVP)	20 mg
Polaxámero 188	10 mg
NaCl	9 mg
0,1 N NaOH/0,1 N HCl	c.s. pH ajustado a 6,8-7,4
Agua para inyección	1000 mg

Por vía intraarticular, la dosis del principio activo administrado puede alcanzar 4 mg a 96 mg/kg por articulación, preferentemente la frecuencia de las inyecciones está separada al menos un mes.

15 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con problemas inmunitarios e inflamatorios así como en el tratamiento de dolor, especialmente, la aterosclerosis, las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades que acarrear la desmielinización neuronal (tales como la esclerosis múltiple), asma, artritis reumatoide y sus dolores articulares, osteoartritis y sus dolores articulares así como otros dolores articulares inflamatorios, u otros dolores inflamatorios (v.g. higroma, tendinitis,..), enfermedades
 25 fibróticas, fibrosis idiopática pulmonar, fibrosis quística, glomerulonefritis, espondilitis reumatoide, gota, resorción ósea y cartilaginosis, osteoporosis, enfermedad de Paget, mieloma múltiple, uveoretinitis, choque séptico, septicemia, choque endotoxínico, reacción del injerto contra el huésped, rechazo de injerto, síndrome de disnea respiratoria en el adulto, silicosis, asbestosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lupus eritematoso diseminado, choque
 30 hemodinámico, patologías isquémicas (infarto de miocardio, isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco), ataques postisquémicos por reperusión, malaria, infecciones micobacterianas, meningitis, lepra, infecciones virales (HIV, citomegalovirus, virus herpes), infecciones oportunistas relacionadas con el sida, tuberculosis, psoriasis, dermatitis atópica y de contacto, diabetes, caquexia, cáncer, daños relacionados con radiaciones, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales
 35 farmacéuticamente aceptables, a solas o en asociación con otros principios activos.

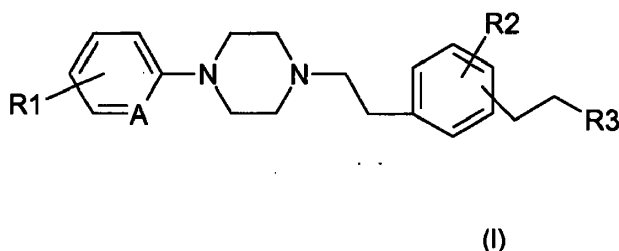
5 Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un método de tratamiento de dolor o inflamación articular, más particularmente de hombro, rodilla o dedos, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a solas o en asociación con otros principios activos. La invención también se refiere a un método de tratamiento, tal como se ha mencionado aquí más arriba, donde la administración de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a solas o en asociación con otros principios activos, se hace por inyección intraarticular.

10 Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de dolor o inflamación articular o más particularmente, la utilización de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el medicamento se inyecta en la articulación.

Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de dolor o inflamación articular o más particularmente, el tratamiento caracterizado porque el medicamento se inyecta en la articulación.

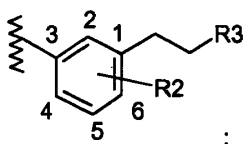
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :



en la que:

- 5 - R1 y R2 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C5), un grupo haloalquilo (C1-C5), un grupo perfluoroalquilo (C1-C2), un grupo alcoxi (C1-C5) o un grupo perfluoroalcoxi (C1-C2);
- R3 representa un grupo alquilo(C1-C5);
- A representa =CH- o =N-;
- 10 en forma de base o de sal de adición a un ácido.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
- R1 representa un grupo haloalquilo (C1-C5) o un grupo perfluoroalquilo(C1-C2); en forma de base o de sal de adición a un ácido.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, tal que
- 15 - R1 representa un grupo fluoroalquilo(C1-C5); en forma de base o de sal de adición a un ácido.
4. Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado por que :
- R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C5); en forma de base o de sal de adición a un ácido.
5. Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 o 4 tal que la piperazina está unida par el grupo etilo en posición 3 al grupo fenilo:

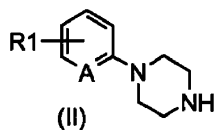


- 20 en forma de base o de sal de adición a un ácido.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tal que
- R1 representa un grupo perfluoroalquilo(C1-C2); en forma de base o de sal de adición a un ácido.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tal que
- 25 - R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C3), en forma de base o de sal de adición de un ácido.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque consiste en:
- 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina; en forma de base o de sal de adición a un ácido.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre:
- 30 -compuesto n°1: hemipamoato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n°1 bis: hemipamoato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina en mezcla con 0,5 moles de ácido pamoico libre;

- compuesto n° 2: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 3: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-propil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 4: hidrocloreuro de 1-(3-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 5: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-heptil-fenil)-etil]-piperazina;
- 5 - compuesto n° 6: hidrocloreuro de 1-(6-trifluorometil-pirid-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 7: hidrocloreuro de 1-(3-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 8: hidrocloreuro de 1-(3-difluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 9: hidrocloreuro de 1-(fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 10: hidrocloreuro de 1-(3-metoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 10 - compuesto n° 11: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-(2-metilbutil)-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 12: hidrocloreuro de 1-(3-difluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 13: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-heptil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 14: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-hexil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 15: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-propil-fenil)-etil]-piperazina;
- 15 - compuesto n° 16: hidrocloreuro de 1-(fenil)-4-[2-(4-metoxi-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 17: hidrocloreuro de 1-(4-cloro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 18: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 19: bencenosulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 20: 2-naftalenosulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 20 - compuesto n° 21: p-tolilsulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 22: hemi2,5-naftaleno-disulfonato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 23: dihidrocloreuro de 1-(4-fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 24: base libre de 1-(4-metoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 25 - compuesto n° 25: dihidrocloreuro de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 26: dihidrocloreuro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina;
- compuesto n° 27: hidrocloreuro de 1-(4-terc-butil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 28: dihidrocloreuro de 1-(4-etoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 29: dihidrocloreuro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-m-tolil-piperazina;
- 30 - compuesto n° 30: dihidrocloreuro de 1-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-4-piridin-2-il-piperazina;
- compuesto n° 31: hidrocloreuro de 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 32: hidrocloreuro de 1-(2-cloro-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 33: hidrocloreuro de 1-(2-metil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 34: hidrocloreuro de 1-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- 35 - compuesto n° 35: hidrocloreuro de 1-(5-cloro-piridin-2-il)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 36: oxalato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 37: fumarato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;

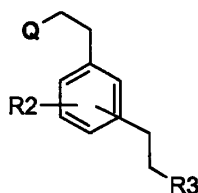
- compuesto n°38: succinato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina;
- compuesto n° 39: dihipurato de 1-(3-trifluorometil-fenil)-4-[2-(4-metil-3-pentil-fenil)-etil]-piperazina.

10. Procedimiento de preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende la etapa que consiste en la condensación de un compuesto de fórmula (II).



5

en la que R1 y A son tales como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III) :



en la que R2 y R3 son tales como se han definido en la reivindicación 1 y Q representa un grupo saliente y opcionalmente en su transformación en una de sus sales.

- 10 11. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Medicamento que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de dolor y/o enfermedades relacionadas con problemas inmunitarios e inflamatorios.
14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de dolor o inflamación articular.
- 20 15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 14 caracterizada porque el medicamento se inyecta en la articulación.