

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 471**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/US2011/040983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11160084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11728491 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2582701**

54 Título: **Antagonistas D2, métodos de síntesis y métodos de uso**

30 Prioridad:

18.06.2010 US 356096 P

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

17.05.2017

73 Titular/es:

**ALTOS THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
697 N. San Antonio Road
Los Altos, California 94022, US**

72 Inventor/es:

**LUEHR, GARY, W.;
SUNDARAM, ARATHI;
JAISHANKAR, PRIYADARSHINI;
PAYNE, PHILIP, W. y
DRUZGALA, PASCAL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 612 471 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

Antagonistas D2, métodos de síntesis y métodos de uso.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a antagonistas de dopamina D₂ y D₃ novedosos que son útiles como medicamentos antináuseas. Los compuestos son 1, 3, 8-triazinespiro[4,5]decano-4-onas que están sustituidas en las posiciones N1, N3, o N8 con diversos sustituyentes analizados en detalle en esta solicitud.

10

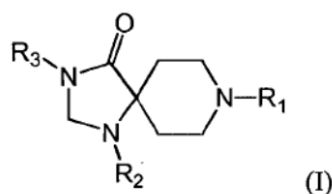
Antecedentes de la invención

Mach y col. (1992) Journal of Medicinal Chemistry 35(3), 423-430 desvelan el efecto de la N-alquilación sobre la afinidad de los análogos de espiperona para los receptores de dopamina D₂ y serotonina 5-HT₂. Bakthavachalam y col. (1991) European Journal of Medicinal Chemistry 34(1), 3235-3241 desvelan la síntesis y caracterización de los conjugados de fluoresceína y 7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-ilo de los ligandos de los receptores D-1 y D-2. Metwally y col. (1998) Journal of Medicinal Chemistry 41(25), 5084-5093 desvelan la influencia de sustituyentes de anillo espiro en la unión al receptor de serotonina 5-HT_{2A}. Jin y col. (2008) Synthetic Communications 38(5), 816-823 desvelan la síntesis de p-aminofenilespiperona. El documento WO 99/59997 (Novo Nordisk) desvela compuestos de 1,3,8-triazaespiro[4,5]decanona que se reivindica que tienen una alta afinidad para los subtipos de receptores opioides.

20

Resumen

25 Un aspecto de la invención objeto es un compuesto de fórmula I



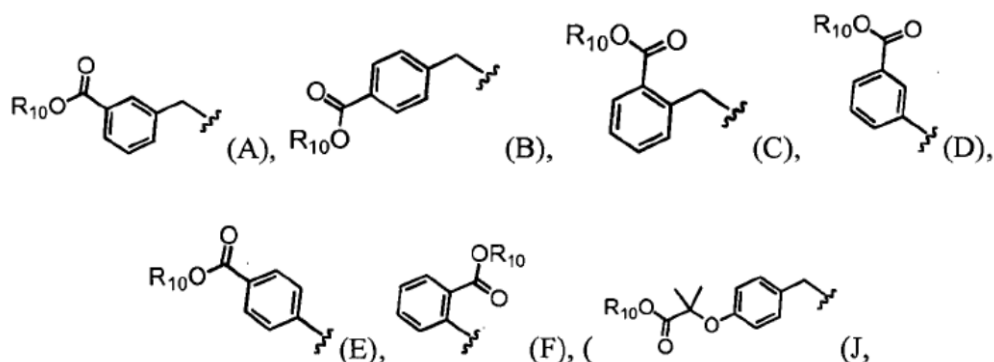
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R₁ es 1-fenil-1-oxo-(alquilo C₂-C₆) opcionalmente sustituido en la posición 4 del fenilo con halo,

R₂ es ciclohexilo; y

R₃ es



35

y

R₁₀ es H o alquilo de uno a seis carbonos.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en gastroparesia, estasis gástrica, síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, acidez, estreñimiento, íleo posoperatorio, íleo inducido por opioides, hipersensibilidad visceral, síndrome de insuficiencia postprandial, náuseas postoperatorias y vómitos, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, síndrome de vómito cíclico, gastritis, náuseas y vómitos inducidos por gastroenteritis, hiperémesis gravídica, náuseas relacionadas con migraña, náuseas y vómitos idiopáticos, náuseas y vómitos idiopáticos crónicos, trastorno de la vesícula funcional, trastorno del esfínter biliar funcional de Oddi, y trastorno del esfínter pancreático funcional de Oddi, diarrea, disritmia gástrica, dispepsia, plenitud abdominal superior (plenitud epigástrica), saciedad temprana, distensión, distensión postprandial, dolor abdominal, (síndrome del) dolor epigástrico, drogodependencia, regurgitación y actividad inhibitoria hiperglucémica en motilidad gastrointestinal.

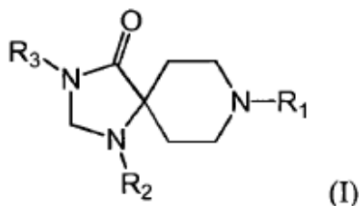
Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento del dolor, donde el compuesto se coadministra con un analgésico opioide, tal como un analgésico opioide seleccionado del grupo que consiste en morfina, fentanilo, tramadol, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, carfentanilo y lofentanilo.

Otro aspecto de esta invención comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos de preparación de los compuestos de interés, así como intermedios útiles en la preparación de los compuestos de interés.

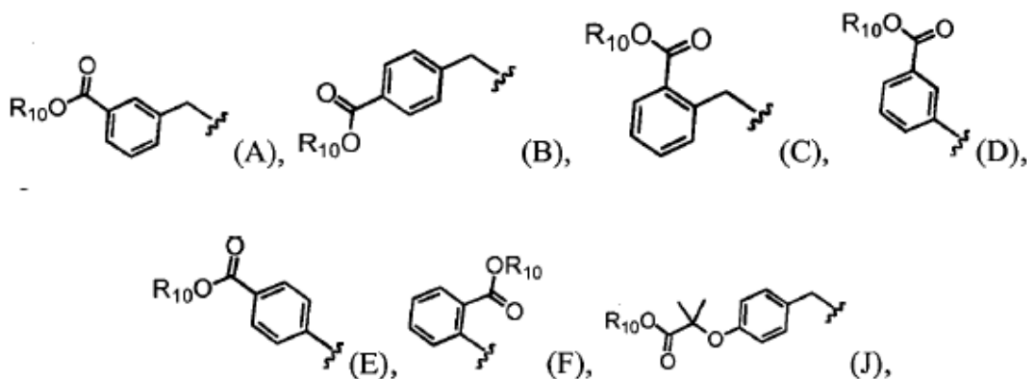
Descripción detallada

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R₁ es 1-fenil-1-oxo-(alquilo C₂-C₆) opcionalmente sustituido en la posición 4 del fenilo con halo,
 R₂ es ciclohexilo;
 R₃ es



35 y

R₁₀ es H o alquilo de uno a seis carbonos.

Otro aspecto de la invención incluye los compuestos donde R₃ se representa por la fórmula A, C, D, o F y R₁₀ es H.

5 Otro aspecto de la invención incluye los compuestos donde R₃ se representa por la fórmula A o D.

Otro aspecto de la invención incluye los compuestos donde R₁ es (2-oxoindolin-1-il)propilo y R₂ es ciclohexilo.

Otro aspecto de la invención incluye los compuestos donde R₃ se representa por la fórmula A.

10

Los compuestos específicos que están dentro del alcance de esta invención incluyen, sin limitación:

Compuesto 150 (Ejemplo 78)	ácido 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato
Compuesto 176 (Ejemplo 99)	ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato
Compuesto 218 (Ejemplo 112)	ácido 2-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato

15 Los nombres de compuesto anteriores, así como los nombres de compuesto en los ejemplos a continuación, se generaron usando ChemDraw Ultra versión 8.03 o ChemBioDraw Ultra versión 10, ambos de los cuales están disponibles en CambridgeSoft Corporation, así como ACD Namepro software, versión 6.0, o el complemento AutoNom para MDL Draw 2.1.

Utilidad y administración

20

Las funciones de motilidad del tracto gastrointestinal requieren interacciones de procesos inhibidores y estimuladores controlados por el nervio vago y el plexo mientérico. Un mecanismo inhibitor que parece tener una función en el vaciado gástrico retrasado es la estimulación de los receptores de dopamina. La estimulación del receptor de dopamina D₂ y/o D₃ aumenta la relajación fúndica, disminuye la peristalsis, disminuye el tono gástrico, y

25

provoca una pérdida de coordinación entre la actividad contráctil gástrica y duodenal. La dopamina por sí misma también estimula los receptores en las regiones del cerebro que pueden inducir náuseas y vómitos.

La gastroparesia es una afección de motilidad gástrica disminuida caracterizada por vaciado gástrico retrasado en ausencia de obstrucción de salida mecánica. De cuatro a siete millones de personas en Estados Unidos padecen algún grado de gastroparesia. Los síntomas más angustiosos de la gastroparesia grave son náuseas y vómitos después de una comida. Otros síntomas incluyen acidez y regurgitación a pesar del tratamiento, distensión abdominal, saciedad temprana, y dolor abdominal. El uso de agentes procinéticos puede restaurar la motilidad gástrica y normalizar la absorción de alimento y puede tener un función importante en la facilitación de euglicemia. El alivio de los síntomas angustiosos de náuseas y vómitos puede mejorar la vida de los pacientes corrigiendo el fluido,

35

Las náuseas y vómitos post-operatorios (PONV) son uno de los efectos secundarios más comunes y angustiosos asociados a los procedimientos quirúrgicos, con tasas notificadas del 37 % para náusea y el 20 % para vómitos (Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ; Anaesthesia 49, 62-65 (1994)). Es una complicación temida por muchos pacientes que pueden llevar a complicaciones médicas e suponer una carga económica. La atonía gastrointestinal es un fenómeno común que contribuye al vómito en pacientes postoperatorios. Las complicaciones médicas de PONV incluyen un aumento del riesgo de aspiración pulmonar del vómito o fluido, pero también es posible la complicación de la herida, hernia gástrica, rasgaduras esofágicas y fatiga muscular. La deshidratación y el desequilibrio de electrolitos puede producirse si PONV es grave, lo que puede ser un problema con niños pequeños.

40

Finalmente, otro problema puede ser la capacidad retrasada de tomar nutrición y terapia oral.

45

PONV puede provocarse por el uso de analgésicos, así como por efectos secundarios de los gases anestésicos, que no se excretan completamente durante muchas horas después de la recuperación.

50

Varias clases de fármacos constituyen la estructura principal de una terapia antiemética, a partir de fármacos más antiguos tipo droperidol y metoclopramida para los antagonistas del receptor 5-HT₃, que fueron el foco de muchos estudios y ensayos clínicos en la década de 1990. Sin embargo, sólo se ha hecho un modesto progreso en la reducción de la incidencia de PONV a pesar de la extensa investigación y el uso de diversas clases de fármacos antieméticos (es decir, butirofenonas, domperidona, benzamidas tal como metoclopramida, antagonistas del receptor

de histamina, tal como ondansetron, antagonistas del receptor muscarinico, glucocorticoides, antagonistas del receptor NK1).

- A pesar de los fármacos antieméticos disponibles, el PONV todavía tiene una alta incidencia. De forma similar, a
- 5 pesar de los fármacos para la motilidad gástrica disponibles, la gastroparesia y las gastropatías en general todavía son problemas médicos importantes. Por lo tanto, se ha descubierto que aún existe una necesidad médica importante de fármacos eficaces y seguros para PONV, gastroparesia y otras enfermedades mediadas por el receptor D₂.
- 10 Los compuestos de esta invención muestran actividad como antagonistas del receptor de dopamina D₂ y/o antagonistas del receptor D₃ y, por lo tanto, son útiles para tratar afecciones en seres humanos que se regulan por el receptor dopamina D₂ y/o D₃. Un antagonista D₂ y/o D₃ es un compuesto, tal como los descritos en el presente documento, que se une al receptor apropiado pero que no provoca una respuesta biológica por sí mismo. En su lugar, bloquea o amortigua una respuesta mediada por agonista. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son
- 15 útiles para el tratamiento de una enfermedad que responde a una terapia de antagonistas del receptor de dopamina D₂ y/o D₃ administrando un compuesto de esta invención a un paciente que lo necesita. Generalmente, tal actividad antagonista del receptor da como resultado un aumento de la actividad gastrointestinal y una función del intestino normalizada. Los compuestos encuentran particular aplicabilidad como un anti-emético, un fármaco que es eficaz en la reducción de las náuseas y los vómitos que pueden inducirse por una enfermedad de movimiento, gastroenteritis,
- 20 el uso de analgésicos de opioides, y quimioterapia en el tratamiento de cáncer.

- Los ejemplos no limitantes de afecciones que pueden tratarse con un compuesto de esta invención incluyen gastroparesia, estasis gástrica, síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, mejora del control metabólico
- 25 diabético, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, acidez, estreñimiento, íleo posoperatorio, íleo inducido por opioides, hipersensibilidad visceral, síndrome de insuficiencia postprandial y otros trastornos gastrointestinales. Otras afecciones para las que los antagonistas de esta invención pueden ser útiles incluyen náuseas postoperatorias y vómitos, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, síndrome de vómito cíclico, gastritis, náuseas y vómitos inducidos por gastroenteritis, hiperémesis gravídica, síntomas relacionados con migraña, y síntomas relacionados con la enfermedad de Parkinson (o terapias para la enfermedad de Parkinson), náuseas y vómitos idiopáticos,
- 30 trastorno de la vesícula funcional, trastorno del esfínter biliar funcional de Oddi, y trastorno del esfínter pancreático funcional de Oddi, diarrea, y el tratamiento de la drogodependencia, entre otros. Los antagonistas del receptor de dopamina D₂ de esta invención también pueden usarse para aumentar la producción de leche en mujeres en periodo de lactancia.
- 35 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el aumento de la actividad gastroprocinética, la mejora del vaciado gástrico, la reducción de las disritmias gástricas (normalización de actividad eléctrica gastrointestinal), la reducción de síntomas dispépticos, el alivio de la plenitud abdominal superior (plenitud epigástrica), la reducción de la saciedad temprana, la distensión, incluyendo distensión postprandial, eructo, dolor abdominal, (síndrome del) dolor epigástrico, regurgitación, así como inversión de la actividad inhibitoria hiperglucémica en motilidad
- 40 gastrointestinal.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse junto con procinéticos gastrointestinales, incluyendo los ejemplos no limitantes prucaloprida, naronaprida, cisaprida, mosaprida, velusetrag y tegaserod. La actividad
- 45 antináuseas y antiemética hace una coadministración valiosa con analgésicos susceptibles a complicaciones de náuseas y vómitos tales como fentanilo, tramadol, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, carfentanilo, lofentanilo y opiáceos en general.

- Los compuestos de la invención pueden ser útiles para su uso en procedimientos de diagnóstico, por ejemplo, endoscopia, por la relajación del fondo del estómago.
- 50

- Los compuestos de la invención pueden ser útiles para otras indicaciones, tales como esquizofrenia y trastorno bipolar.

- Para determinar la actividad antagonista de D₂, un experto en la técnica puede hacerlo usando ensayos *in vivo* o *in vitro*.
- 55 *in vitro*. Un ensayo *in vitro* estándar se expone en el Ejemplo 1 de esta solicitud de patente. Los resultados de tales ensayos en compuestos representativos de esta invención se exponen en los mismos. Los ensayos *in vivo* pueden realizarse en la musaraña de acuerdo con el procedimiento expuesto por Darmani, y col. en J. Neural Transm(1999) 106: 1045-1061. Pueden realizarse ensayos *in vivo* en perros de acuerdo con el procedimiento expuesto por Depoortère R, Barret-Grévoz C, Bardin L, Newman-Tancredi A. Apomorphine-induced emesis in dogs: differential

sensitivity to established and novel dopamine D2/5-HT(1A) antipsychotic compounds. Eur J Pharmacol. 2008 Nov 12; 597(1-3): 34-8.

Para determinar la actividad antagonista D₃, un experto puede hacerlo usando ensayos *in vivo* o *in vitro*. Un ensayo *in vitro* estándar es un ensayo de unión a radioligando realizado usando el receptor de dopamina D₃ humano clonado expresado en membranas de célula de ovario de hámster Chino (CHO) como se describe por MacKenzie y col. 1994 (véase Eur J Pharmacol. 1994 Jan 1; 266(1):79-85). En este ensayo, los artículos de ensayo se incuban con membranas del receptor D₃ en presencia de [³H]metil-espiperona durante 60 minutos a temperatura ambiente seguido de filtraciones y recuentos de filtros por espectroscopía de centelleo líquido. Los valores de CI₅₀ se determinan a partir del desplazamiento de [³H]metil-espiperona y las constantes correspondientes (K_i) se calculan de acuerdo con los métodos de Cheng y Prusoff 1973 (véase Biochem Pharmacol 22 (23): 3099-3108, 1973). Los ensayos *in vivo* pueden realizarse de acuerdo con el procedimiento expuesto por Darmani, y col. en J. Neural Transm(1999) 106: 1045-1061. Para un análisis de la importancia clínica, véase Levant, B. The D3 Dopamina Receptor: Neurobiology and Potential Clinical Relevance. Pharmacological Reviews 1 de septiembre de 1997 vol. 49 n.º. 3 231-252.

Los compuestos de esta invención son particularmente valiosos ya que generalmente tienen pocos efectos secundarios que puedan crear problemas para el paciente que está siendo tratado. Por ejemplo, esto es útil si un compuesto que está siendo administrado muestra actividad de unión al receptor opioide mu. El receptor opioide mu es el sitio primario de acción para los opioides usados más comúnmente tales como morfina, fentanilo, y similares. Los compuestos de esta invención que muestran una unión al opioide muy reducida no interferirán con la acción del opioide para reducir dolor. Tal actividad de unión puede determinarse por un experto en la técnica usando ensayos *in vivo* o *in vitro*. Puede encontrarse un ejemplo de un ensayo *in vitro* en Zhang S, Tong Y, Tian M, Dehaven RN, Cortesburgos L, Mansson E, Simonin F, Kieffer B, Yu L. Dynorphin A as a potential endogenous ligand for four members of the opioid receptor gene family. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Jul; 286(1): 136-41. Puede encontrarse un ejemplo de un ensayo *in vivo* en D'Amour FE, Smith DL (1941). A method for determining loss of pain sensation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 72: 74. Un ejemplo de un grupo de compuestos de esta invención que tienen tal actividad de opioides reducida incluye aquellos en los que el grupo R₂ es ciclohexilo.

Otro efecto secundario que se evita usando los compuestos de esta invención se denomina como prolongación de QTc. La prolongación de QTc está caracterizada por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y una propensión a las taquiarritmias ventriculares, lo que puede conducir a paro cardíaco y la muerte. Se ha descubierto que algunos compuestos antieméticos comercializados y compuestos para tratar la gastroparesia, tales como domperidona, muestran tal actividad y pueden provocar muerte cardíaca repentina, que se piensa que es resultado de la repolarización del ventrículo del corazón que conduce a fibrilación atrial. Los compuestos de la invención pueden ensayarse para determinar la prolongación QTc usando ensayos *in vivo* o *in vitro*. Los ejemplos en la bibliografía para tal ensayo pueden encontrarse en Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch, C: Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations: Circulation 1998; 98: 1921-1927, y también Kirsch GE, Trepakova ES, Brimecombe JC, Sidach SS, Erickson HD, Kochan MC, Shyika LM Lacerda AE, Brown AM: Variability in the measurement of hERG potassium channel inhibition: Effects of temperature and stimulus pattern. J Pharmacol Toxicol Methods 2004; 50: 93-101.

Otro efecto secundario que se observa a menudo en compuestos que se sabe que muestran actividad D2 y/o D3 es penetración en el SNC, que no es deseable debido a que puede conducir a discinesia y distonía (síntomas similares a la enfermedad de Parkinson). Los derivados de bencimidazol/benzamida, tales como metoclopramida y domperidona, muestran tal actividad, con la anterior penetración en el SNC más fácilmente que la posterior. Los compuestos de esta invención muestran penetración en el SNC. Los compuestos de la invención pueden ensayarse para determinar la penetración en el SNC usando ensayos *in vivo* o *in vitro*. Los ejemplos en la bibliografía para tales ensayos pueden encontrarse en Yu S, Li S, Yang H, Lee F, Wu JT, Qian MG. A novel liquid chromatography/tandem mass spectrometry based depletion method for measuring red blood cell partitioning of pharmaceutical compounds in drug discovery. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005; 19(2): 250-4.

La presente invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de las enfermedades que se han enumerado anteriormente. Por consiguiente, la invención objeto proporciona composiciones farmacéuticas de estos compuestos. En una realización preferida, el paciente es un ser humano; sin embargo, también pueden tratarse animales no humanos.

Los compuestos de la invención expuestos en el presente documento pueden administrarse por vía oral (PO), intravenosa (IV), subcutánea (SC/SQ), intramuscular (IM), rectal (PR), sublingual (SL) y parenteral, más

generalmente, rutas de administración y a través de formulaciones de liberación inmediata (IR) y liberación controlada (CR). Los compuestos de la invención pueden administrarse en formulaciones de dosificación unitaria que contienen excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales tales como portadores, adyuvantes, vehículos y similares. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular, o intratecal y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la invención pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y si se desea otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, píldoras, suspensiones oleosas y acuosas, gránulos o polvos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

Las formulaciones se describen en detalle en varias fuentes que se conocen bien y están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science de E.W. Martin describe formulaciones que pueden usarse en relación con la invención objeto. En general, las composiciones de la invención objeto se formularán de tal forma que una cantidad eficaz del uno o más compuestos bioactivos se combine con al menos un portador, disolvente, excipiente, y/o adyuvante adecuado a fin de facilitar la administración eficaz de la composición.

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden, como un principio activo, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención y uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los ejemplos de tales portadores para su uso en la invención incluyen etanol, dimetilsulfóxido, glicerol, sílice, alúmina, almidón, y vehículos y diluyentes equivalentes.

Además, los vehículos aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y granulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

Las composiciones farmacéuticas desveladas pueden subdividirse en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, tal como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en recipientes de papel o plástico o en viales o ampollas. Además, la dosificación unitaria puede ser una preparación de base líquida o formulada para incorporarse en productos alimenticios sólidos, goma de mascar, o una pastilla.

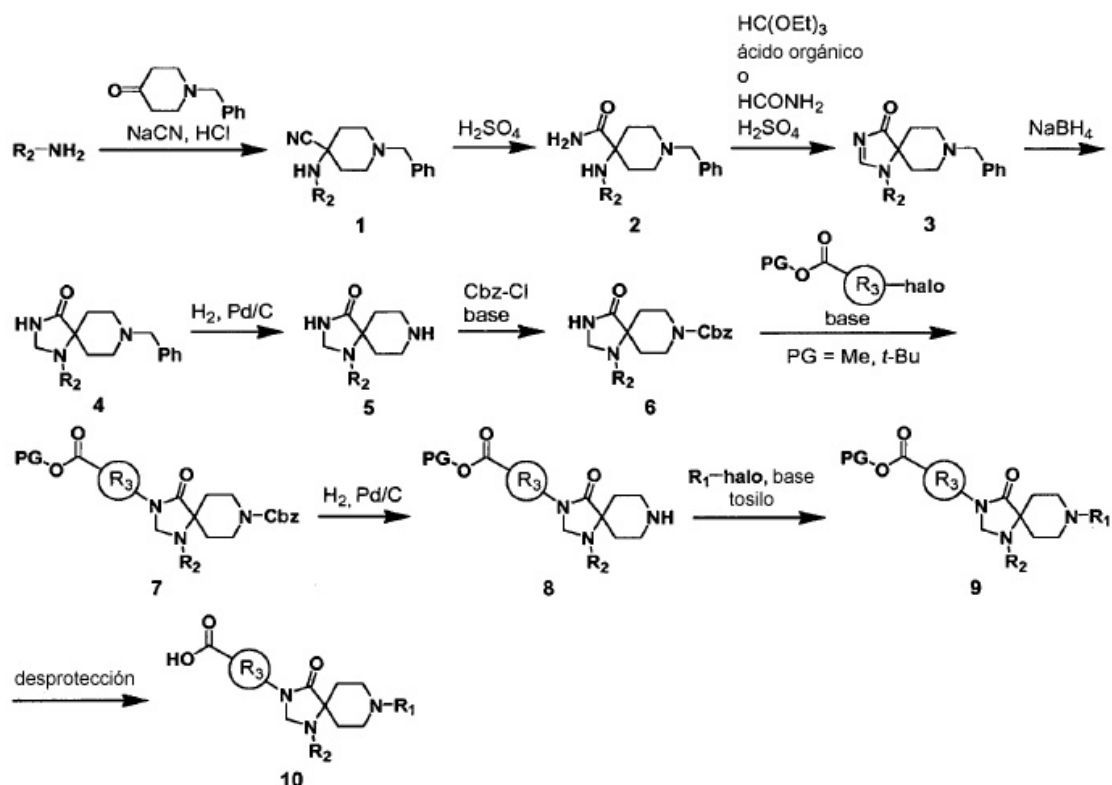
El término "individuo" o "individuos" se define como un único mamífero al que se administra un compuesto de la presente invención. El mamífero puede ser un roedor, por ejemplo un ratón o una rata, o un diferente de un roedor, por ejemplo, un cerdo, un caballo, un conejo, una cabra, una vaca, un gato, un perro, o puede ser un ser humano. En una realización preferida, el individuo es un ser humano.

Proceso para elaborar los compuestos

Los compuestos de esta invención se preparan siguiendo reacciones químicas estándar en base a las enseñanzas de esta invención, una vez se definen los compuestos novedosos expuestos en el presente documento.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con uno o más de los Esquemas que se analizan a continuación. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos que se conocerán bien por un experto en química orgánica. Los productos pueden usarse según se reúnen o pueden purificarse en primer lugar usando técnicas convencionales, tales como TLC o HPLC preparativas, cromatografía, precipitación, cristalización y similares.

ESQUEMA 1

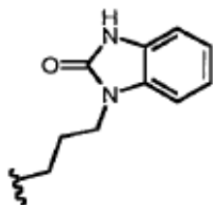


- El Esquema I ilustra la construcción del sistema anular 1,3,8-triazaespiro[4,5] decan-4-ona que tiene un grupo N₁ (ciclo)alquilo o arilo R₂, un grupo N₃ ácido alquil o aril carboxílico que contiene R₃, y un grupo N₈(hetero)arilalquilo R₁. El sustituyente N₁ se introduce a través de una reacción de Strecker de una amina R₂-sustituída apropiadamente, N-bencil-4-piperidona, una fuente de cianuro, tal como cianuro sódico o cianuro de trimetilsililo, y un ácido tal como ácido clorhídrico o p-toluenosulfónico en un disolvente de alcohol o de alcohol acuoso mixto de 25 °C a 50 °C para dar el α-aminonitrilo (1). El aminonitrilo (1) se hidroliza mucho más convenientemente por la adición de ácido sulfúrico concentrado de 25 °C a 50 °C seguido de tratamiento acuoso y neutralización con base para dar aminocarboxamida (2). La aminocarboxamida (2) puede ciclarse por calentamiento con 3 a 10 equivalentes de ortoformiato de trietilo y 1 a 5 equivalentes de un ácido orgánico tal como ácido fórmico o ácido acético de 100 °C a 150 °C. Como alternativa, la aminocarboxamida (2) puede ciclarse por calentamiento con exceso de formamida en presencia de un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico para proporcionar 1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-2-en-4-ona (3). 1,3,8-Triazaespiro[4,5]dec-2-en-4-ona (3) puede reducirse con borohidruro sódico en un disolvente de alcohol tal como etanol de 25 °C a 50 °C para proporcionar 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona protegida con N-bencilo (4). El nitrógeno de piperidina puede desprotegerse por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio en acetato de etilo o disolvente de alcohol para proporcionar (5). Como alternativa, 1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-2-en-4-ona (3) puede convertirse directamente en la 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona desbencilada (5) por hidrogenación a 60 psi en presencia de un catalizador de metal tal como paladio y un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico en etanol. 1,3,8-Triazaespiro[4,5]decan-4-ona (5) puede convertirse en carbamato (6) usando cloroformiato de bencilo y piridina en diclorometano. El sustituyente N₃ puede introducirse por reacción de carbamato (6) con un haloalquil(aril) éster adecuadamente protegido (por ejemplo, PG = metilo o *t*-butilo) en presencia de una base tal como carbonato potásico o bis(trimetilsililamida) de litio, en un disolvente aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida de 25 °C a 50 °C para proporcionar (7). Como alternativa, en situaciones donde el sustituyente N₃ es un grupo fenil o aril éster, puede ser necesario usar el protocolo de Buchwald. En estos casos, el carbamato (6) puede hacerse reaccionar con un yodobenzoato de alquilo en presencia de yoduro de cobre, dimetiletilendiamina, y carbonato potásico en acetonitrilo a 75 °C para proporcionar (7). El carbamato (7) puede desprotegerse a través de hidrogenación a presión atmosférica en presencia de un catalizador de metal tal como paladio en disolvente de acetato de etilo o alcohol para proporcionar 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona desprotegida (8). El sustituyente N₈ puede introducirse por reacción de (8) con el haluro o tosilo de (hetero)aril alquilo apropiado en presencia de una base tal como carbonato potásico, y 0,1-1 equivalentes de catalizador de yoduro sódico en un

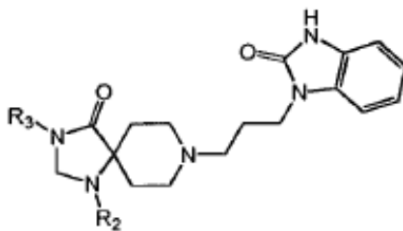
disolvente adecuado tal como acetona o 2-butanona de 50 °C a 80 °C para proporcionar 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona completamente sustituida (9). Si el grupo protector éster en (9) es un grupo t-butilo, puede eliminarse por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético al 20-50 % en dicloroetano para proporcionar ácido carboxílico (10) en forma de una sal de ácido trifluoroacético. Si el grupo protector éster en (9) es un grupo metilo o etilo, puede eliminarse por tratamiento con hidróxido de litio en metanol acuoso seguido de una neutralización cuidadosa con ácido acético para proporcionar ácido carboxílico (10). Los ejemplos específicos de esta descripción genérica se encuentran en esta solicitud en el presente documento.

Definiciones

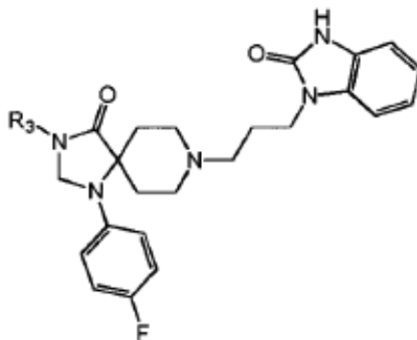
- 10 Como se describe en el presente documento, los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 en la estructura principal de 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona se describen por sus nombres químicos sistemáticos. Para los fines de esta solicitud, el R_1 está sustituido en la posición 8 de la estructura principal de 1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona, R_2 está sustituido en la posición 1, y los sustituyentes R_3 están en la posición 3. Por ejemplo, una sustitución de R_1 descrita en el presente documento es 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilo. La estructura química definida por este nombre sistemático es como se indica a continuación:



- 20 El resto descrito se conecta al núcleo a través del grupo propilo, por lo tanto, el núcleo más 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilo para R_1 produce lo siguiente:

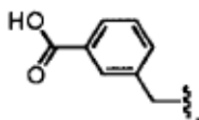


- 25 Las sustituciones R_2 y R_3 se describen de la misma manera. Un sustituyente R_2 descrito en el presente documento es 4-fluorofenilo. De acuerdo con las convenciones de nombramiento químico estándar, y como sabrá fácilmente un experto en la técnica, para unir el átomo de flúor en la posición 4 del anillo de fenilo, por definición el fenilo se une en R_2 para al flúor:



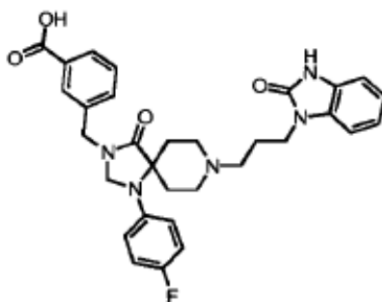
30

Un R_3 descrito en el presente documento es:



Combinado con la estructura anterior, se describe el siguiente compuesto:

5



El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a cadenas hidrocarburo lineales o ramificadas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, pentan-2-ilo, pentan-3-ilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, hexan-2-ilo, hexan-3-ilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 4,4-dimetilpentan-2-ilo, 2-metilpentan-3-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, y similares. El término "alquiloC₁-C₆" se considera en el presente documento como equivalente al término escrito con un espacio entre el "C₁-C₆" y el "alquilo" ("alquilo C₁-C₆"). En un aspecto de la invención, el grupo de unión a alquilo en la posición R₁ es alquilo C₂-C₄, es decir, etilo, propilo o butilo.

10
15

Los términos "halo" y "halógeno" se refiere a uno o más -F, -Cl, -Br e -I.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a la presencia o ausencia de una o más sustituciones, como se expone en el presente documento.

20

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a ácidos orgánicos e inorgánicos que incluyen, pero sin limitación, acético, acrolato, ascórbico, benzenosulfónico (besilato), benzoico, bicarbónico, bisulfato, bisulfúrico, bitartárico, canforsulfónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, didrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhidrato, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, ftálico, propiónico, piro-sulfato, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Las expresiones también se refieren al grupo que incluye, pero sin limitación, metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; otros metales, tales como aluminio, cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas; dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis, o tris-(2-hidroxi-inferior alquil aminas, tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N, -di-inferior alquil-N-(hidroxi inferior alquil)-aminas, tal como N, N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares, y zwitteriones, tal como glicina y similares.

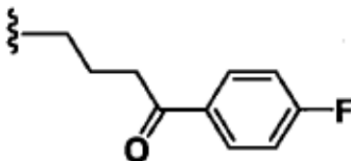
25
30
35

Además, el término "sal", como se usa en el presente documento, también incluye complejos de coordinación entre compuestos iónicos de la invención y uno o más contraiones.

40

Aquí se encuentra el nombre genérico y la fórmula específica que se usa para ilustrar el nombre del sustituyente R₁.

1-fenil-1-oxo-(alquilo C₂-C₆) opcionalmente sustituido en la posición 4 del fenilo con halo,



Ejemplo 1 - Afinidad del compuesto

- 5 La afinidad para el receptor de dopamina D₂ se ensayó *in vitro*, y lo siguiente describe la construcción de líneas celulares que expresan el receptor D₂ humano, así como los mismos ensayos de unión.

Establecimiento de líneas celulares estables que expresan el receptor D_{2S} humano clonado o el receptor D_{2L} humano clonado.

- 10 El receptor D₂ humano existe en dos isoformas: la forma corta (D_{2S}) y la forma larga (D_{2L}). Las dos isoformas se generan a partir del gen D₂ por corte y empalme alternativo y la isoforma D_{2L} difiere de la isoforma D_{2S} mediante la adición de 29 aminoácidos en el tercer bucle intracelular de su estructura proteica.

- 15 Para establecer las líneas celulares HEK-293 que expresan de forma estable D_{2S} humano o D_{2L} humano, el receptor D_{2S} de dopamina humano (Número de Acceso al Genbank NM_016574) y el receptor D_{2L} de dopamina humano (Número de Acceso al Genbank BC021195) se amplificaron por PCR de clones de cADN Orígene TC308892 y SC123573 (respectivamente) usando los siguientes cebadores: 5' - CACCATGGATCCACTGAATCTGCTCTG- 3' sentido (SEQ ID NO: 1) y 5' - GCAGCAGAGTCAGCAGTGGGA- 3' antisentido (SEQ ID NO: 2). Los productos de PCR
- 20 resultante se clonaron respectivamente en pENTR-D-TOPO (Invitrogen), se secuenciaron y después se transfirieron en el pCDNA3.2-DEST (Invitrogen) usando la reacción de compuerta de LR-clonasa (Invitrogen) y se secuenciaron de nuevo para verificar la secuencia génica.

- 25 Las células HEK293 se mantuvieron en medio esencial mínimo de Eagle (MEM) complementado con 0,292 g/l de L-glutamina y suero fetal de ternero al 10 % (v/v) a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se cultivaron hasta una confluencia al 60-80 % en placas de 10 cm antes de la transfección. La transfección de los D_{2S} y D_{2L} que contenían pCDNA3.2-DEST en células HEK-293 se realizó usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células transfectadas se sembraron y se diluyeron 2 días después de la transfección y se mantuvieron en medio de cultivo complementado con 500 µg/ml de G418. La línea celular HEK-293 que expresaba huD_{2S} (R2D_{2S}) y
- 30 huD_{2L} (R2D_{2L}) se mantuvo en medio de cultivo complementado con 500 µg/ml de G418.

Ensayos de unión al receptor D₂

Cultivo celular

- 35 Las células HEK293 se encuentran en medio esencial mínimo de Eagle (MEM) complementado con FBS al 10 %, 0,292 g/litro de L-glutamina, 10⁵ unidades/litro de penicilina, 100 mg/litro de estreptomycin y 500 mg/ml de Geneticina a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. Las células se cultivaron hasta una confluencia al 80 - 90 % y se cosecharon con separador celular (Cellgro #25-056-CI). Después, las células se lavaron con PBS (2
- 40 x). Las células se granularon y se congelaron a -80 °C o se prepararon en membranas inmediatamente.

Preparación de membranas

- 45 Las células de gránulos se resuspendieron en tampón de homogeneización (Tris*HCl 15 mM, MgCl₂*6H₂O 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM pH 7,4 a 4 °C). Después, las células se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (PT 1200) en ajuste 6 durante 10 segundos. Las membranas en bruto se granularon a 39, 412 g durante 15 min, a 4 °C (2 x) en una centrífuga Sorval RC6 plus. Finalmente, las membranas se resuspendieron en tampón de resuspensión (Tris*HCl 50 mM NaCl 120 mM, MgCl₂*6H₂O 10 mM, EDTA 1 mM pH 7,4 a 4 °C) y se sonicaron (Fisher Sonic Dismembrator) en ajuste 5 durante 10 segundos.

50

Ensayo

Los ensayos de unión a radioligando se realizaron en placas de microtitulación (Costar #3961) con un volumen final

de 1,0 ml.

Las membranas se descongelaron a temperatura ambiente, se homogeneizaron brevemente usando un sonicador, se diluyeron en tampón de ensayo y se mantuvieron en hielo húmedo hasta que se añadieron a la placa de ensayo.

- 5 Las membranas se diluyeron a una concentración de tejido diana final de 10 µg de proteína por pocillo. La unión específica debe ser mayor del 80 % con menos del 10 % de unión a radioligando total para minimizar errores de eliminación de ligando.

- 10 En primer lugar, se añadieron el compuesto de la invención (50 µl) o el tampón de ensayo (Tris*HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂*6H₂O 5 mM, EDTA 1 mM, KCl 5 mM pH 7,4 a 37 °C más BSA al 0,025 %), tampón (700 µl) y después la membrana (200 µl) a la placa de ensayo de pocillo profundo, que después se agitó durante 10 minutos. Finalmente, se añadió el radioligando (50 µl).

- 15 Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 120 minutos.

La placa de ensayo se filtró sobre rejillas de filtro de fibra de vidrio pretratadas con PEI al 0,3 % (GF/C) usando un cosechador celular Packard Filtermate. Después, la placa se aclaró con tampón de lavado enfriado con hielo (1 ml/pocillo; Tris*HCl 50 mM, NaCl al 0,9 % pH 7,4 a 4 °C) tres veces y después se secó al aire.

- 20 Para cada compuesto de la invención ensayado, se determinó la concentración que producía una inhibición al 50 % de la unión (CI₅₀) usando la ecuación de competencia OneSite, ya que la prueba F no proporcionó importancia en comparación con una curva de dosis-respuesta sigmoidea con pendiente variable. Puesto que se conoce el radioligando K_D (0,09 nM), la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto se determinó de acuerdo con el método de Cheng & Prusoff (Cheng, Y-C y Prusoff (1973). Biochem Pharmacol., 22: 3099-3108).

- 25 El radioligando de unión se determinó por conteo de centelleo líquido. Para determinar la concentración de radioligando, se contaron tres (3) alícuotas de la solución de radioligando por centelleo líquido (10 ul de ³H-ligando diluido + 40 ul de Scin 20 en placa de filtro GF/C).

- 30 En las siguientes tablas, se muestran los valores de CI₅₀ del compuesto para D₂. Los valores de CI₅₀ se indican en una escala de 1 a 5, donde la escala de valor se define como se indica a continuación:

Escala de afinidad del receptor					
Valor de CI ₅₀	<10 nM	10-50 nM	51-200 nM	201-999nM	>1 uM
Número en escala	1	2	3	4	5

Compuesto	Puntuación de afinidad	Compuesto	Puntuación de afinidad				
176	1	218	1				

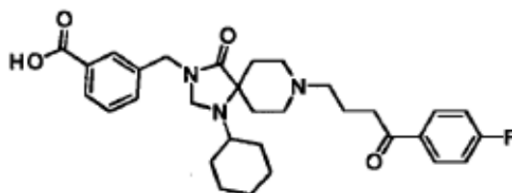
- 35 **Para los Ejemplos 78, 99 y 112:**

PTLC = cromatografía preparativa de capa fina

- 40 Condiciones de cromatografía de los tiempos de retención de HPLC indicados (tr = min): Phenomenex 150 x 4,6 mm, 5µ; Gradiente tampón acetato amónico 20 mM, pH 5,7: acetonitrilo = 85:15 durante 2 min, hasta 10:90 en 18 min, mantenimiento a 10:90 durante 3 min y de nuevo a 85:15 en 2 min. 30 min de realización, control a 254 nm, caudal 1 ml/min, inyección 20 µl

Ejemplo 78 Compuesto 150

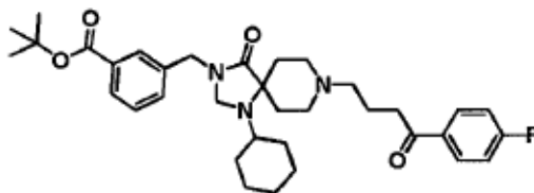
- 45 Ácido 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato



Se agitaron 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (0,39 g, 0,659 mmol) y ácido clorhídrico 4 M/trietilsilano al 1 % en 1,4-dioxano (6 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se evaporó y el residuo se purificó por PTLC (metanol al 10 %/diclorometano). El producto obtenido a partir de análisis por PTLC se disolvió de nuevo en ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se evaporó. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) y se liofilizó para dar un producto en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 75 %); tr HPLC 10,92 min; RMN (DMSO- d_6); δ 1,02-1,08 (m, 1H); 1,18-1,28 (m, 4H); 1,28-1,40 (m, 1H); 1,45-1,65 (m, 2H); 1,65-1,78 (m, 3H); 1,85-2,10 (m, 3H); 2,33-2,50 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,49-3,56 (m, 5H); 4,52 (s, 2H); 7,35-7,40 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,85-7,86 (m, 2H); 8,05-8,09 (m, 2H); 10,6 (s a, 1H); 13,0 (s a, 1H); MS para $C_{31}H_{38}FN_3O_4$ m/z 536 (M+H)⁺.

Preparación de 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4,5] decan-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo

15

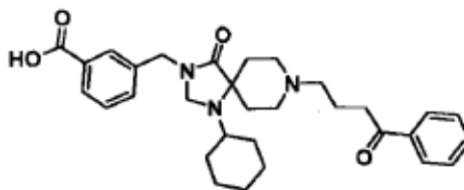


Se calentaron 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (0,353 g, 0,826 mmol), 4-yodo-4'-fluorobutirofenona (0,27 g, 0,826 mmol), y carbonato potásico (0,17 g, 1,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a 65 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (metanol al 5 %/diclorometano) para dar un producto en forma de un aceite (0,39 g, 80 %); MS para $C_{35}H_{46}FN_3O_4$ m/z 592 (M+H)⁺.

Ejemplo 99 Compuesto 176

25

ácido 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato

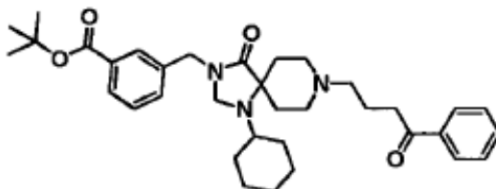


Se agitaron 3-((1-ciclohexil-8-(4-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *terc*-butilo (0,28 g, 0,488 mmol) y ácido fórmico (6 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por PTLC (metanol al 10 %/diclorometano). El producto se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) y se liofilizó para dar un producto en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, 65 %); ¹H RMN (DMSO- d_6); δ 1,05 (t, J = 14,4 Hz, 2H); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,45-1,63 (m, 2H); 1,63-1,78 (m, 3H); 1,83-1,98 (m, 2H); 1,98-2,10 (m, 3H); 2,20-2,40 (m, 2H); 3,12-3,17 (m, 2H); 3,19-3,24 (m, 2H); 3,45-3,55 (m, 2H); 4,19 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 7,48-7,57 (m, 4H); 7,64-7,68 (m, 1H); 7,85-7,89 (m, 2H); 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 8,00 (m, 1H); 10,9 (s a, 1H); MS para

$C_{31}H_{39}N_3O_4$ m/z 518 (M+H)⁺.

Preparación de 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *tert*-butilo

5

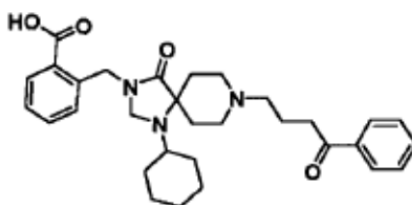


Se agitaron 3-((1-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,585 mmol), 4-yodobutirofenona (0,17 g, 0,585 mmol), y carbonato potásico (0,12 g, 0,878 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a 65 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (metanol al 5 %/diclorometano) para dar un producto en forma de un aceite (0,28 g, 82 %); MS para C₃₅H₄₇N₃O₄ m/z 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 112 Compuesto 218

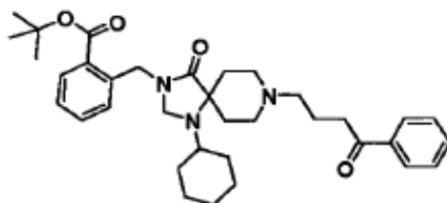
15

Ácido 2-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato



20 Se agitaron 2-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *tert*-butilo (0,22 g, 0,383 mmol) y ácido fórmico (6 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por PTLC (metanol al 10 %/diclorometano). El producto se disolvió en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) y se liofilizó para dar un producto en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 70 %); ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ1,08 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H); 1,20-1,30 (m, 2H); 1,33-1,68 (m, 5H); 1,74 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H); 2,07 (m, 3H); 2,54 (m, 2H); 3,11-3,16 (m, 3H); 3,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 4,84 (s, 2H); 7,42 (m, 2H); 7,52-7,59 (m, 3H); 7,65 (m, 1H); 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,99 (dd, *J* = 1,2 y 8 Hz, 2H); 11,0 (s a, 1H); 13,2 (s a, 1H); MS para C₃₁H₃₉N₃O₄ m/z 518 (M+H)⁺.

30 **Preparación de 2-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *tert*-butilo**

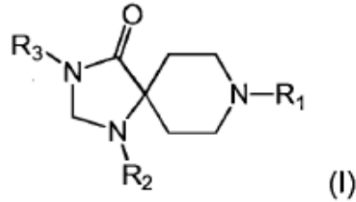


35 Se agitaron 2-((1-ciclohexil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,585 mmol), 4-yodobutirofenona (0,17 g, 0,585 mmol), y carbonato potásico (0,12 g, 0,878 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a 65 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y

se evaporó. El residuo se purificó por PTLC (metanol al 5%/diclorometano) para dar un producto en forma de un aceite (0,22 g, 65 %); MS para $C_{35}H_{47}N_3O_4$ m/z 574 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



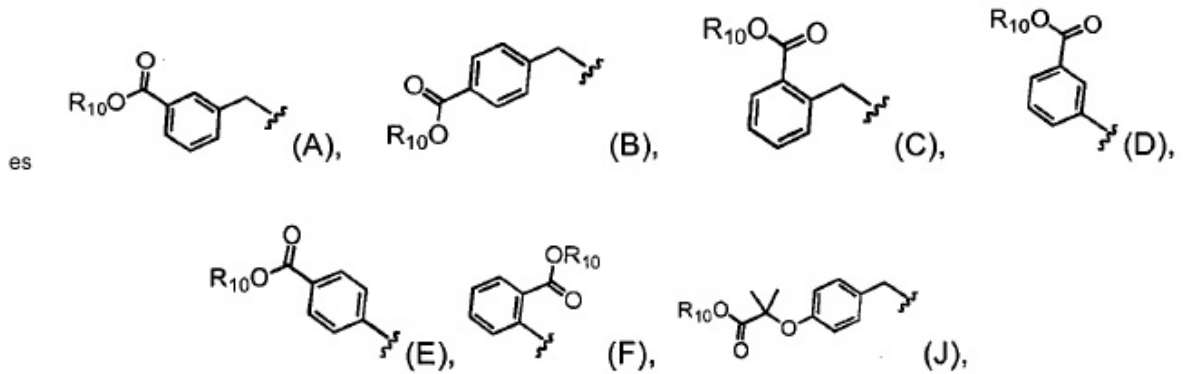
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R₁ es 1-fenil-1-oxo-(alquilo C₂-C₆) opcionalmente sustituido en la posición 4 del fenilo con halo,

10 R₂ es ciclohexilo;

R₃ es

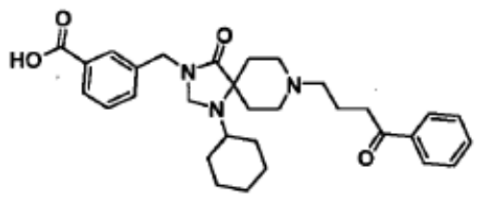


15 y

R₁₀ es H o alquilo de uno a seis carbonos.

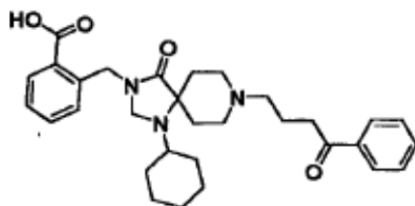
2. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido del grupo que consiste en:

20 ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato



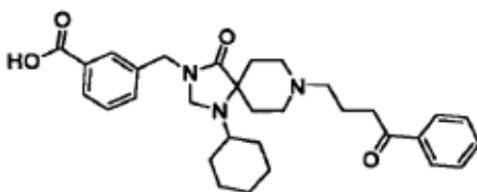
y

25 ácido 2-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que es ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, clorhidrato

5



4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, tal como ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, fumarato, o ácido 3-((1-ciclohexil-4-oxo-8-(4-oxo-4-fenilbutil)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-3-il)metil)benzoico, maleato.

10

5. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en gastroparesia, estasis gástrica, síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, acidez, estreñimiento, íleo postoperatorio, íleo inducido por opioides, hipersensibilidad visceral, síndrome de insuficiencia postprandial, náuseas postoperatorias y vómitos, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, síndrome de vómito cíclico, gastritis, náuseas y vómitos inducidos por gastroenteritis, hiperémesis gravídica, náuseas relacionadas con migraña, náuseas y vómitos idiopáticos, náuseas y vómitos idiopáticos crónicos, trastorno de la vesícula funcional, trastorno del esfínter biliar funcional de Oddi, y trastorno del esfínter pancreático funcional de Oddi, diarrea, disritmia gástrica, dispepsia, plenitud abdominal superior (plenitud epigástrica), saciedad temprana, distensión, distensión postprandial, dolor abdominal, (síndrome del) dolor epigástrico, drogodependencia, regurgitación y actividad inhibitoria hiperglucémica en motilidad gastrointestinal.

20

25

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el compuesto se coadministra con un fármaco procinético gastrointestinal, tal como prucaloprida, naronaprida, cisaprida, mosaprida, velusetrag o tegaserod.

30

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento del dolor, donde el compuesto se coadministra con un analgésico opioide, tal como un analgésico opioide seleccionado del grupo que consiste en morfina, fentanilo, tramadol, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, carfentanilo y lofentanilo.