

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 293**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4168 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 15165926 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2932968**

54 Título: **Compuesto para tratar estados con mediación alfa-adrenérgica**

30 Prioridad:

09.06.2008 US 59837 P

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

25.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FANG, WENKUI K.;
NGUYEN, PHONG X.;
CHOW, KEN;
HEIDELBAUGH, TODD M.;
GOMEZ, DARIO G.;
GARST, MICHAEL E.;
SINHA, SANTOSH C.;
GIL, DANIEL W. y
DONELLO, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 665 293 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

Compuesto para tratar estados con mediación alfa-adrenérgica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la modulación de receptor α -adrenérgico, tales como dolor.

10 **Antecedentes de la invención**

El dolor clínico abarca dolor nociceptivo y neuropático. Cada tipo de dolor se caracteriza por hipersensibilidad en el sitio de daño y en tejido normal adyacente. Mientras que el dolor nociceptivo habitualmente tiene una duración limitada y responde bien a la terapia con opioides disponible, el dolor neuropático puede continuar mucho después de que el acontecimiento de inicio haya sanado, tal como resulta evidente, por ejemplo, en el "dolor fantasma" que a menudo viene a continuación de una amputación. Los síndromes de dolor crónico tales como dolor neuropático crónico están desencadenados por cualquiera de una variedad de agresiones, incluyendo cirugía, traumatismo o lesión por compresión, agente infeccioso, fármaco tóxico, trastorno inflamatorio o una enfermedad metabólica tal como diabetes o isquemia.

Desafortunadamente, el dolor crónico tal como dolor neuropático crónico generalmente es resistente a la terapia farmacológica disponible. Además, las terapias actuales tienen efectos secundarios graves tales como cambios cognitivos, sedación, náuseas y, en el caso de fármacos narcóticos, adicción. Muchos pacientes que padecen dolor neuropático y otro dolor crónico son ancianos o tienen estados médicos que limitan su tolerancia a los efectos secundarios asociados con la terapia analgésica disponible. La insuficiencia de la terapia actual en cuanto al alivio del dolor neuropático sin producir efectos secundarios intolerables a menudo se manifiesta en la depresión y tendencia suicida de los pacientes con dolor crónico.

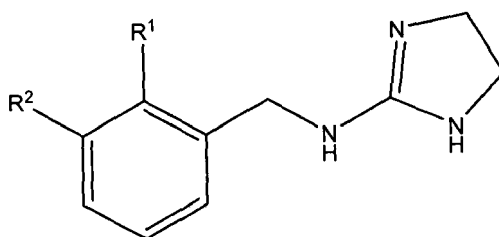
Como alternativas a los analgésicos actuales, están desarrollándose agonistas α_2 adrenérgicos, que están desprovistos de efectos depresores respiratorios y potencial adictivo. Tales fármacos son agentes analgésicos útiles cuando se administran por vía espinal. Sin embargo, las propiedades farmacológicas no deseables de los agonistas α -adrenérgicos, específicamente sedación e hipotensión, limitan la utilidad de estos fármacos cuando se administran por vía oral u otras vías periféricas. Por tanto, existe la necesidad de agentes analgésicos eficaces que puedan administrarse por vía oral u otras vías periféricas y que carezcan de efectos secundarios no deseables tales como sedación e hipotensión. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona también ventajas relacionadas.

También se proporcionan en el presente documento nuevas terapias para pacientes con dolor crónico, quienes, hasta ahora, se han enfrentado a una medicación diaria de por vida para controlar su dolor. Desafortunadamente, los tratamientos disponibles para el dolor neuropático crónico, tales como antidepresivos tricíclicos, fármacos antiepilépticos e inyecciones anestésicas locales, sólo alivian los síntomas temporalmente y en grados variables. Ningún tratamiento disponible invierte el estado de dolor sensibilizado o cura dolor tal como dolor neuropático. En la actualidad no hay disponibles fármacos eficaces que puedan administrarse, por ejemplo, una vez o varias veces al mes y que mantengan la actividad analgésica durante varias semanas o meses. Por tanto, existe la necesidad de métodos nuevos para proporcionar alivio a largo plazo del dolor crónico. La presente invención satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

El documento WO 2009/052075, que representa la técnica anterior en virtud del artículo 54(3) EPC, divulga agonistas α_{2B} adrenérgicos para su uso en el tratamiento de trastornos motores. Los agonistas α_{2B} incluyen N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula, o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un estado o enfermedad en un mamífero seleccionado de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, depresión, glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, un estado degenerativo retiniano, accidente cerebrovascular, un déficit cognitivo, un estado neuropsiquiátrico, farmacodependencia, adicción a fármacos, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, un estado relacionado con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, gastritis y una enfermedad neurodegenerativa:



en la que R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de halógeno y alquilo halogenado C₁₋₄.

5 En una realización, el estado o enfermedad es dolor.

En una realización, el compuesto es N-(2-cloro-3-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. En otra realización, el compuesto es N-(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. En otra realización, el compuesto es N-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. En otra realización, el compuesto es N-(2,3-dicloro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. En otra realización, el compuesto es N-(2-cloro-3-bromo-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. En otra realización, el compuesto es N-(2-bromo-3-cloro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina.

Breve descripción de los dibujos

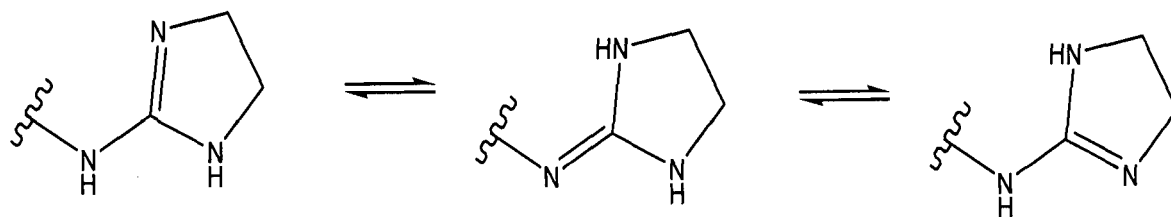
15 La figura 1 representa los efectos analgésicos periféricos de una única dosis oral de N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina en ratas de modelo Chung a 30 µg/kg, 100 µg/kg o 300 µg/kg.

20 La figura 2 representa efectos sedantes (recuentos de actividad totales) 30 minutos después de la inyección intraperitoneal de dosis de 1 mg/kg y 10 mg/kg de N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina.

Definición de términos

25 Halógeno: Tal como se usa en el presente documento, "halógeno" se refiere a un sustituyente encontrado en la columna VIIA de la tabla periódica de los elementos, incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Tautómero: Tal como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente documento pueden experimentar la siguiente tautomerización:



Descripción detallada de la invención

35 Los receptores α_2 adrenérgicos se han caracterizado mediante métodos moleculares y farmacéuticos; incluyendo los métodos los subtipos α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} . La activación de estos receptores α puede provocar respuestas fisiológicas. Los moduladores adrenérgicos descritos en el presente documento activan uno o ambos de los receptores α_{2B} y/o α_{2C} y tienen acciones terapéuticas útiles.

40 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de los estados y enfermedades citados anteriormente, que se alivian mediante activación de α_{2B} y/o α_{2C} .

45 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la invención actúan como analgésicos altamente eficaces, particularmente en modelos de dolor crónico, con mínimos efectos secundarios no deseables, tales como sedación y depresión cardiovascular, comúnmente observados con agonistas de los receptores α_{2B} y α_{2C} .

50 Los compuestos pueden administrarse a dosificaciones farmacéuticamente eficaces. Tales dosificaciones son normalmente la dosis mínima necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de dolor crónico, esta cantidad será aproximadamente la necesaria para reducir la incomodidad provocada por el dolor hasta niveles tolerables. Generalmente, tales dosis estarán en el intervalo de 1-1000 mg/día; más preferiblemente en el intervalo de 10 a 500 mg/día. Sin embargo, la cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado la

determinará un médico considerando las circunstancias relevantes, tales como la intensidad del dolor, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del dolor y la vía de administración.

Los compuestos son útiles en el tratamiento de dolor en un mamífero, particularmente un ser humano. Preferiblemente, al paciente se le administrará un compuesto de la invención por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similar. Sin embargo, pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Tales otras vías pueden incluir, sin limitación, modos de administración transdérmicos, parenterales, subcutáneos, intranasales, intratecales, intramusculares, intravenosos y intrarrectales. Adicionalmente, las formulaciones pueden diseñarse para retardar la liberación del compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

Los compuestos de la invención pueden incluirse en composiciones terapéuticas junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un excipiente de este tipo puede ser un portador o un diluyente; este se mezcla habitualmente con el compuesto activo, o se permite que diluya o encierre el compuesto activo. Si es un diluyente, el portador puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Si se usan en formato oftálmico o de infusión, la formulación contendrá habitualmente una o más sales para influir en la presión osmótica de la formulación.

Los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico. Tal como se indicó anteriormente, los compuestos se formularán habitualmente en una forma coherente con el modo de administración deseado.

El mamífero puede ser cualquier mamífero capaz de experimentar dolor, por ejemplo, un humano u otro mamífero tal como un primate, caballo, vaca, perro o gato.

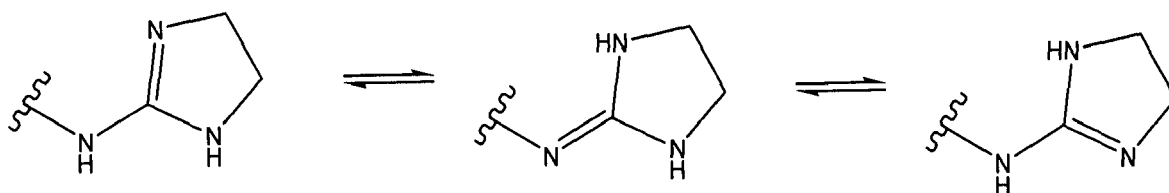
Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar tanto dolor agudo como crónico y, como ejemplos no limitativos, dolor que es de origen neuropático, visceral o inflamatorio. En realizaciones particulares, el dolor se selecciona de dolor neuropático; dolor visceral; dolor posoperatorio; dolor que resulta de cáncer o tratamiento contra el cáncer; y dolor inflamatorio.

El término "dolor" abarca tanto dolor agudo como crónico. Tal como se usa en el presente documento, el término "dolor agudo" significa dolor inmediato, generalmente de umbral alto, provocado por una lesión tal como un corte, aplastamiento, quemadura o mediante estimulación química tal como la experimentada tras exposición a la capsaicina, la sustancia activa en las guindillas. El término "dolor crónico", tal como se usa en el presente documento, significa dolor distinto de dolor agudo e incluye, sin limitación, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor de cabeza, dolor muscular y dolor reflejo. Se entiende que el dolor crónico es de duración relativamente larga, por ejemplo, varios años y puede ser continuo o intermitente.

A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto debe interpretarse de manera amplia para incluir compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, formas sólidas alternativas, complejos no covalentes y combinaciones de los mismos, de una entidad química de una estructura representada o nombre químico.

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que es adecuada para la administración a un animal o humano. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tales como un ácido o base conjugados, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Las sales pueden formarse a partir de, o incorporar, uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo, ácido carboxílico/carboxilato), uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo, amina/amonio) o ambos (por ejemplo, zwitteriones).

Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio entre sí. Por ejemplo, los tautómeros pueden estar relacionados por la transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ion hidruro. Sin pretender limitarse a los compuestos descritos anteriormente, pueden ser posibles diversos tautómeros de los compuestos anteriores. Por ejemplo, sin pretenderse como limitación, son posibles los tautómeros entre el 4,5-dihidrooxazol y el nitrógeno adyacente tal como se muestra a continuación.



Otros tautómeros son posibles cuando el compuesto incluye, por ejemplo, pero no se limita a, grupos enol, ceto, lactamina, amida, ácido imídico, amina e imina. Los tautómeros alcanzarán generalmente un estado de equilibrio en el que el doble enlace se comparte de manera resonante entre las dos longitudes de enlace.

- 5 A menos que la estereoquímica se represente de manera explícita y no ambigua, se pretende que una estructura incluya todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

10 Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de poner en práctica los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, vidrios y similares.

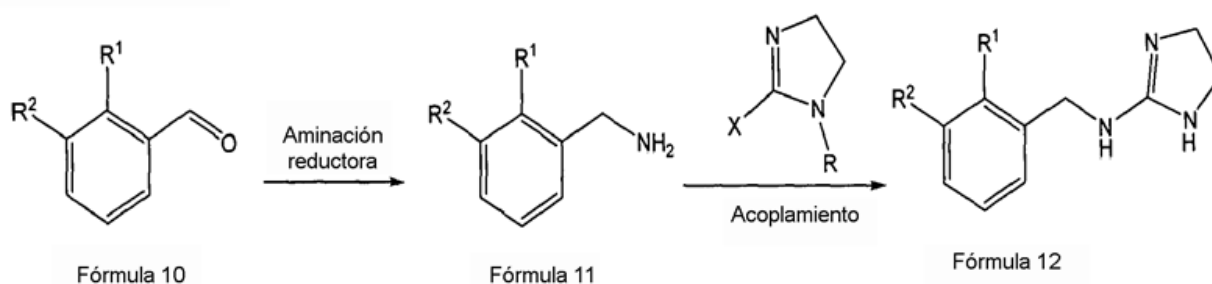
15 Los complejos no covalentes son complejos que pueden formarse entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican una interacción de unión covalente entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Pueden o no tener una razón específica entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Los ejemplos pueden incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga y similares.

20 Los siguientes ejemplos proporcionan métodos de síntesis para formar compuestos descritos en el presente documento. Un experto en la técnica apreciará que estos ejemplos pueden permitir que un experto en la técnica sintetice los compuestos descritos en el presente documento.

Ejemplo 1

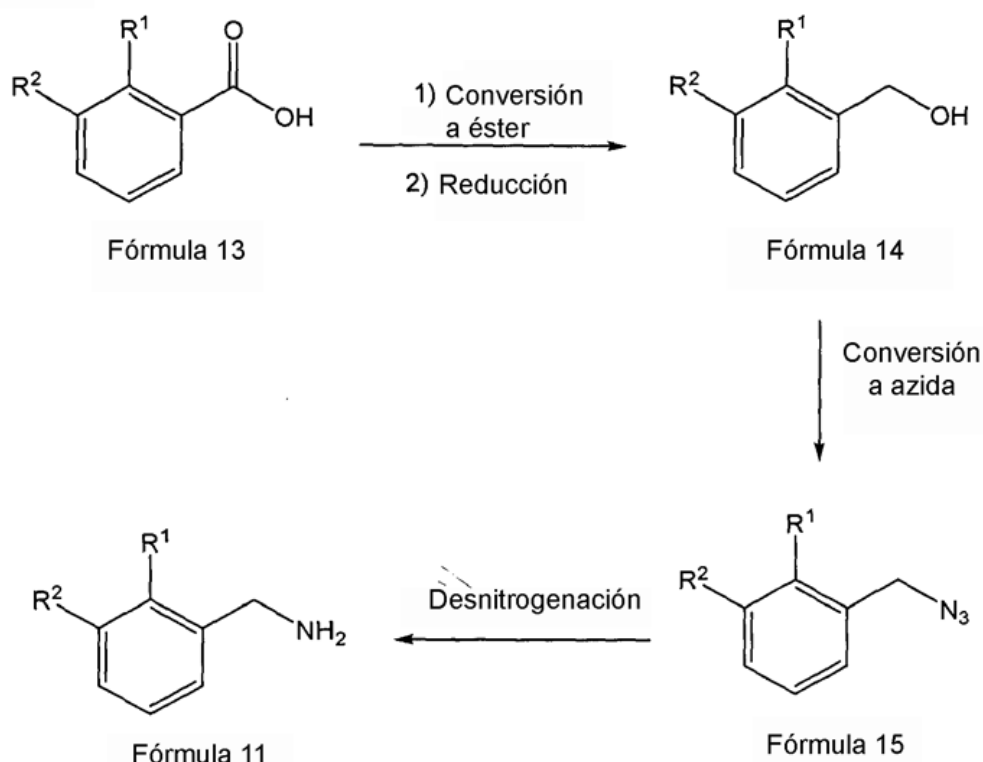
Reacción genérica 1

Esquema A



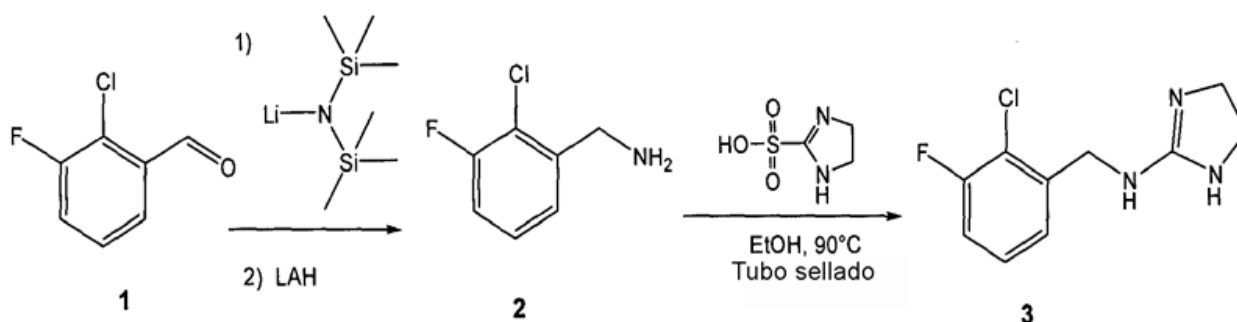
25 En el esquema A anterior, la fórmula 11 o bien estaba disponible comercialmente o bien se sintetizó mediante diferentes métodos de aminación reductora a partir de la fórmula 10. Uno de esos métodos lo publicaron David J. H. *et al* (J. Org. Chem. 48: 289-294 (1983)). La etapa clave fue el acoplamiento para la fórmula 11 con imidazolina que

30 tenía un grupo saliente adecuado en la segunda posición para dar la fórmula 12. El grupo saliente puede ser metiltiol (R=(O)COMe) o ácido sulfúrico (R=H). También hay otros procedimientos de acoplamiento conocidos por los expertos en la técnica o por modificaciones de procedimientos conocidos que conocen los expertos en la técnica.

Esquema B

En el esquema B se representa otro método para sintetizar la fórmula 11 a partir de ácido benzoico sustituido, éster sustituido o alcohol benílico sustituido, todos los cuales están disponibles comercialmente. Se convirtió la fórmula 13 en un éster que puede reducirse para dar la fórmula 14 con hidruro de litio y aluminio (LAH) o borano como reactivos. Puede lograrse la conversión del alcohol, fórmula 14, para dar la azida, fórmula 15, mediante métodos tales como reacción de Mitsunobu con azida de difenilfosforilo en una etapa, o mediante la conversión de alcohol en un buen grupo saliente que puede reemplazarse por un anión de azida. Se llevó a cabo desnitrogenación de azida para dar amina con una fosfina tal como trifenilfosfina. La hidrólisis básica posterior liberó el producto intermedio para dar amina.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden sintetizarse mediante otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 2Síntesis de N-(2-cloro-3-fluorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina

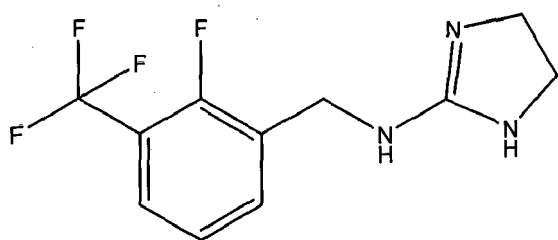
A una disolución de 7,08 mmol de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído **1** (1,00 g, comercialmente disponible de 3B Medical Systems, Inc.) en 8,0 ml de tetrahidrofurano (THF) se le añadieron 8,50 ml de bis(trimetilsilil)-amida de litio 1,0 M por medio de una jeringa a 0°C. Se agitó la disolución resultante a 0°C durante 3 horas. Se añadieron 8,50 ml de LAH 1,0 M por medio de una jeringa. Tres horas después, se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción sobre hielo triturado. Se añadieron cloruro de amonio (ac.) y sal de Rochelle (ac.) a esta mezcla. Se extrajo la fase acuosa tres veces con 200 ml de cloroformo/isopropanol (3:1). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio.

Se filtró la mezcla y se eliminaron los disolventes a vacío para dar (2-cloro-3-fluorofenil)metanamina **2**. El peso del producto fue de 0,92 g.

Se calentó una mezcla de 0,92 g de (2-cloro-3-fluorofenil)metanamina **2** y 0,790 g de ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-sulfónico (comercialmente disponible de Astatech) en 10,0 ml de etanol en un tubo sellado hasta 90°C durante 16 horas. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el etanol a vacío. Se basificó el residuo restante con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se ajustó el pH a aproximadamente 10 con hidróxido de sodio 2 M. Se extrajo la fase acuosa tres veces con 100 ml de cloroformo/isopropanol (3:1). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y entonces se filtró la mezcla. Se añadió gel de sílice modificado con amino al filtrado y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice modificado con amino (el 3,5% de metanol en diclorometano) proporcionó 0,575 g de N-(2-cloro-3-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina **3** como un sólido amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,32-7,21 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (s, 4H).

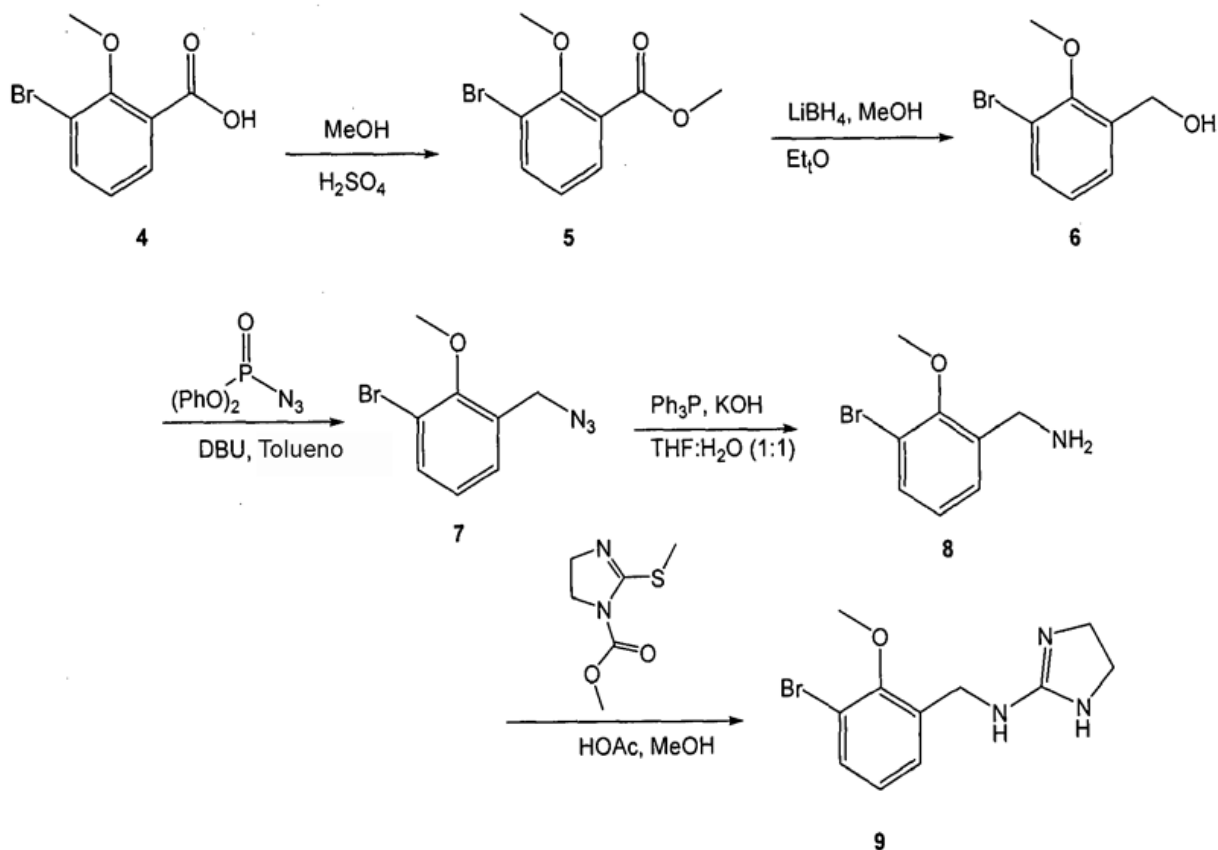
También pueden prepararse los siguientes compuestos según el ejemplo 2.



N-(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ= 7,66 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,57 (q, J=7,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,50 (s, 4H).

Ejemplo 3

Síntesis de N-(3-bromo-2-metoxi-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina (compuesto de referencia)



Se añadieron lentamente 5,0 ml de ácido sulfúrico (H_2SO_4) a una disolución de 5,0 g de ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico **4** en 100 ml de metanol (MeOH). Se calentó la disolución resultante a reflujo durante la noche. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se extinguió con bicarbonato de sodio a pH 7. Se extrajo la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se filtró la mezcla resultante. Se evaporaron los disolventes a presión reducida para proporcionar 5,3 g de éster metílico de ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico **5**.

Se añadieron 2,4 g de borohidruro de litio (LiBH_4) a una disolución de 5,3 g de éster metílico de ácido 3-bromo-2-metoxibenzoico **5** en 200 ml de éter (Et_2O) a 0°C . Tras agitar durante 5 minutos, se añadieron 5 ml de metanol. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se mantuvo ahí durante 2,5 horas. Después de eso, se añadieron 2,4 g más de borohidruro de litio. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de aluminio. Tras tratamiento final en fase acuosa convencional y purificación en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1), se obtuvieron 4,0 g de 3-bromo-2-metoxifenilmetanol **6**.

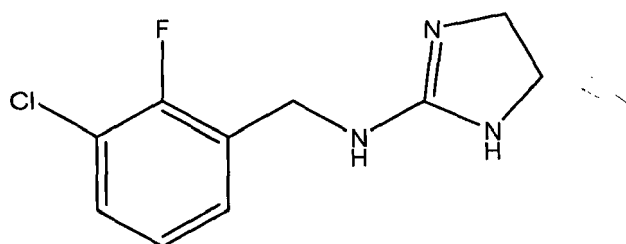
Se añadieron 6,00 g de fosforazidato de difenilo y 4,1 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno a 4,0 g de 3-bromo-2-metoxifenilmetanol **6** en 100 ml de tolueno a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo/THF. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla. Se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-azidometil-3-bromo-2-metoxibenceno **7**.

Se añadieron 1,1 g de hidróxido de potasio (KOH) y 5,8 g de trifetilfosfina (Ph_3P) a una disolución de 1-azidometil-3-bromo-2-metoxibenceno **7** en 100 ml de THF y 10 ml de agua. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla con clorhidrato concentrado acuoso. Tras tratamiento final en fase acuosa con ácido/base convencional, se obtuvieron 3,9 g de 3-bromo-2-metoxibencilamina **8** en bruto (tras dos etapas).

Se añadieron 10 ml de ácido acético (HOAc) a una disolución de 3,9 g de 3-bromo-2-metoxibencilamina **8** y 3,1 g de 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-carboxilato de metilo en 100 ml de metanol. Se calentó la disolución resultante hasta reflujo suave y se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se extinguió con hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Entonces se filtró la mezcla. Se eliminaron los disolventes a vacío. Se purificó el residuo restante mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de metanol saturado en amoníaco en diclorometano) para proporcionar (3-bromo-2-metoxibencil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina **9**.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 7,51 (d, J =3 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 6,80 (d, J =9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,63 (s, 3H).

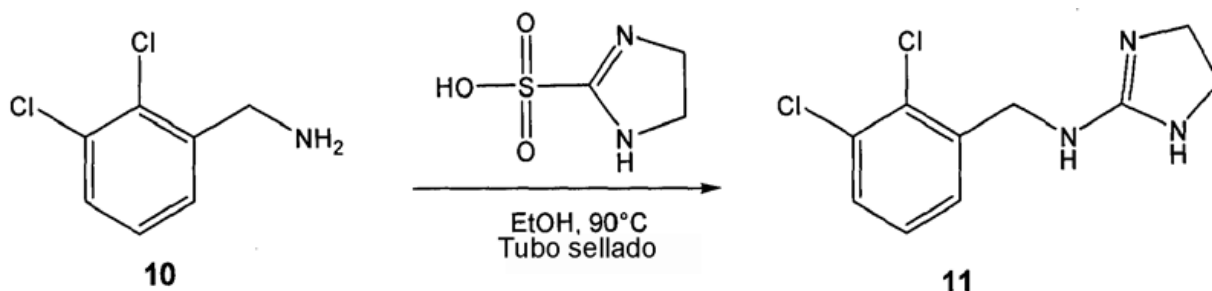
Puede prepararse el siguiente compuesto de la invención usando el método del ejemplo 3.



N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina: ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 7,40-7,31 (m, 2H), 7,16-6,7,10 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,56 (s, 4H).

Ejemplo 4

Síntesis de N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina



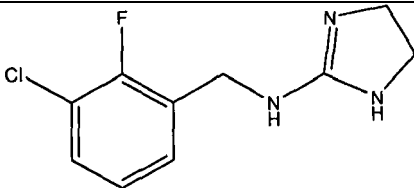
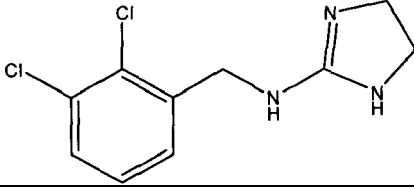
Se mezclan una mezcla de 5,32 g de (2,3-diclorofenil)metanamina **10** y 4,56 g de ácido 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-sulfónico en 40,0 ml etanol (EtOH) y se calientan en un tubo sellado a 90°C durante 16 horas. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el etanol a vacío. Se basificó el residuo restante con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se ajustó el pH a aproximadamente 10 con hidróxido de sodio 2 M. Se extrajo la fase acuosa tres veces con 400 ml de cloroformo/isopropanol (3:1). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y entonces se filtró la mezcla. Se añadió el filtrado a gel de sílice modificado con amino (4-5% de metanol en diclorometano) y proporcionó 3,99 g del compuesto **11** como un sólido amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,43 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1H, 7,37-7,33 m, 1H), 7,26 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,51 (s, 4H)

Ejemplo 5

Datos biológicos de actividad intrínseca

Se sometieron a prueba determinados compuestos descritos en el presente documento para determinar la actividad α-adrenérgica usando el ensayo de tecnología de amplificación y selección de receptor (RSAT) (Messier *et al.*, 1995, Pharmacol. Toxicol. **76**, págs. 308-311). Se incubaron células que expresaban cada uno de los receptores α₂ adrenérgicos solos con los diversos compuestos y se midió una respuesta de crecimiento mediada por receptor. Se expresa la actividad del compuesto como su eficacia relativa en comparación con agonista completo convencional (véase la tabla 1 a continuación). Los compuestos descritos en el presente documento activan los receptores α_{2B} y/o α_{2C}.

Compuesto	α _{1A}	α _{2B}	α _{2C}
	587 (1,01)	33 (1,11)	484 (0,60)
	282 (1,10)	14,0 (0,94)	46,8 (0,48)

Ejemplo 6

Datos biológicos de actividad intrínseca

Se administraron diversas concentraciones de N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina por vía oral a ratas de modelo Chung. Un modelo según Kim y Chung 1992, Pain 150, págs. 355-363 (modelo *Chung*) para el dolor crónico (en particular, neuropatía periférica) implica la ligadura quirúrgica de los nervios raquídeos L5 (y opcionalmente el L6) en un lado en animales de experimentación. Las ratas que se recuperan de la cirugía ganan peso y presentan un nivel de actividad general similar al de ratas normales. Sin embargo, estas ratas desarrollan anomalías del pie, en las que la pata trasera presenta eversión moderada y los dedos se mantienen unidos. De manera más importante, la pata trasera en el lado afectado por la cirugía parece volverse sensible al dolor de estímulos mecánicos de bajo umbral, tales como los que producen una ligera sensación táctil en un humano, en el plazo de aproximadamente 1 semana tras la cirugía. Esta sensibilidad al tacto normalmente no doloroso se denomina "alodinia táctil" y dura durante al menos dos meses. La respuesta incluye levantar la pata trasera afectada para escapar del estímulo, lamer la pata y mantenerla en el aire durante varios segundos. Ninguna de estas respuestas se observa normalmente en el grupo de control.

Se anestesian las ratas antes de la cirugía. Se afeita el sitio de cirugía y se prepara con Betadine o novocaína. Se realiza una incisión desde la vértebra torácica XIII hacia abajo hacia el sacro. Se separan tejidos musculares de la vértebra espinal (lado izquierdo) en los niveles L4 - S2. Se localiza la vértebra L6 y se extrae con cuidado la apófisis transversa con unas pinzas gubias pequeñas para exponer los nervios raquídeos L4 - L6. Se aíslan los nervios raquídeos L5 y L6 y se ligan fuertemente con hilo de seda 6-0. Se realiza el mismo procedimiento en el lado derecho como control, excepto porque no se realiza ligadura de los nervios raquídeos.

Se confirma una hemostasia completa, luego se suturan las heridas. Se aplica una pequeña cantidad de pomada antibiótica a la zona de la incisión, y se transfiere la rata a la jaula de plástico de recuperación bajo una lámpara

térmica de temperatura regulada. El día del experimento, al menos siete días después de la cirugía, normalmente a seis ratas por grupo de prueba se les administran los fármacos de prueba mediante inyección intraperitoneal (i.p.) o sonda nasogástrica. Para la inyección i.p. se formulan los compuestos en dH₂O y se administran en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal usando una aguja de sonda nasogástrica de 3 pulgadas y calibre 18, que se inserta lentamente a través del esófago hasta el interior del estómago.

Se mide la alodinia táctil antes y 30 minutos después de la administración del fármaco usando filamentos de von Frey que son una serie de filamentos finos con diferencias incrementales en la rigidez. Se colocan las ratas en una jaula de plástico con un fondo de malla de alambre y se permite que se aclimataran durante aproximadamente 30 minutos. Los filamentos de von Frey se aplican perpendicularmente a través de la malla en la región plantar media de la pata trasera de las ratas con suficiente fuerza como para provocar una ligera deformación y se mantienen durante 6-8 segundos. Se ha calculado la fuerza aplicada para que oscile entre 0,41 y 15,1 gramos. Si la pata se retira bruscamente, se considera una respuesta positiva. Un animal normal no responderá a estímulos en este intervalo, pero una pata con ligadura quirúrgica se retirará en respuesta a un filamento de 1-2 gramos. Se determina el umbral del 50% de retirada de la pata usando el método de Dixon, W.J., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:441-462 (1980) incorporado en el presente documento como referencia. Se compara el umbral tras el fármaco con el umbral antes del fármaco y se calcula el porcentaje de inversión de la sensibilidad táctil basándose en un umbral normal de 15,1 gramos.

La tabla 2 a continuación muestra la inversión máxima de alodinia a dosis de 30 µg/kg, 100 µg/kg o 300 µg/kg.

Tabla 2

Dosis	Inversión máxima de alodinia (oral, 30 min)
300 µg/kg	84% +/- 7,5%
100 µg/kg	68% +/- 12,7%
30 µg/kg	28% +/- 9,5%

Tal como se muestra en la tabla 2, una dosificación oral de 30 µg/kg dio como resultado una inversión de alodinia del 28%. El efecto analgésico se observó rápidamente, en aproximadamente 30 minutos. La figura 1 muestra un porcentaje de inversión máxima de alodinia a los 30 minutos seguido por una disminución constante hasta el nivel inicial a aproximadamente 120 minutos.

Ejemplo 7

Datos de actividad in vivo

Se adquirieron datos partir de ratas de tipo natural a las que se les administró N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina por vía intraperitoneal (i.p.). Se dividieron las ratas en grupos de seis y se les administraron dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg de N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina para evaluar los efectos sedantes de la administración del agente. Tal como puede observarse tanto en la figura 2 como en la tabla 3, 10 mg/kg tuvo un efecto sedante significativo en las ratas a las que se les administraron dosis.

Tabla 3

Dosis	Efecto sedante (i.p.)
1 mg/kg	Sin efecto significativo
10 mg/kg	23% de sedación

Los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) han de interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o quede claramente contradicho por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o quede claramente contradicho de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionadas en el presente documento pretende meramente ilustrar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención de otro modo reivindicada. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la puesta en práctica de la invención.

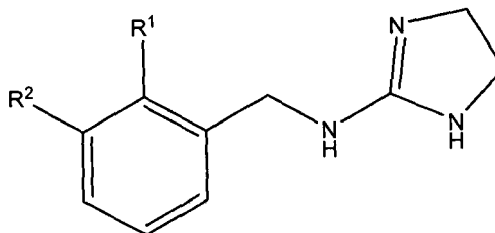
Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativos de la invención divulgados en el presente documento no han de interpretarse como limitaciones. Puede hacerse referencia a cada elemento del grupo y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros elementos del grupo u otros elementos encontrados en el presente documento. Se prevé que uno o más elementos de un grupo pueden incluirse en, o eliminarse de, un grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación de este tipo, se

considera que la memoria descriptiva contiene el grupo como modificado, satisfaciendo por tanto la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

- 5 En el presente documento se describen determinadas realizaciones de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones en estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras leer la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la siguiente fórmula, o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un estado o enfermedad en un mamífero seleccionado de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, depresión, glaucoma, presión intraocular elevada, neuropatía isquémica, neuropatía óptica, dolor, un estado degenerativo retiniano, accidente cerebrovascular, un déficit cognitivo, un estado neuropsiquiátrico, farmacodependencia, adicción a fármacos, síntomas de abstinencia, trastorno obsesivo compulsivo, obesidad, resistencia a la insulina, un estado relacionado con el estrés, diarrea, diuresis, congestión nasal, trastorno por déficit de atención, psicosis, ansiedad, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, gastritis y una enfermedad neurodegenerativa:



- en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de halógeno y alquilo halogenado C_{1-4} .
2. Compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes compuestos o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos:
- N-(2-cloro-3-fluoro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina,
- N-(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina,
- N-(2-fluoro-3-cloro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina,
- N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina,
- N-(2-cloro-3-bromo-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina, y
- N-(2-bromo-3-cloro-bencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina.
3. Compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 2, que es N-(2,3-diclorobencil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. Compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el estado o enfermedad es dolor.
5. Compuesto o sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 4, en el que el dolor se selecciona de dolor visceral, dolor corneal, dolor de cabeza, migraña, dolor oncológico, dolor de espalada, dolor por síndrome del intestino irritable, dolor muscular y dolor asociado con neuropatía diabética.

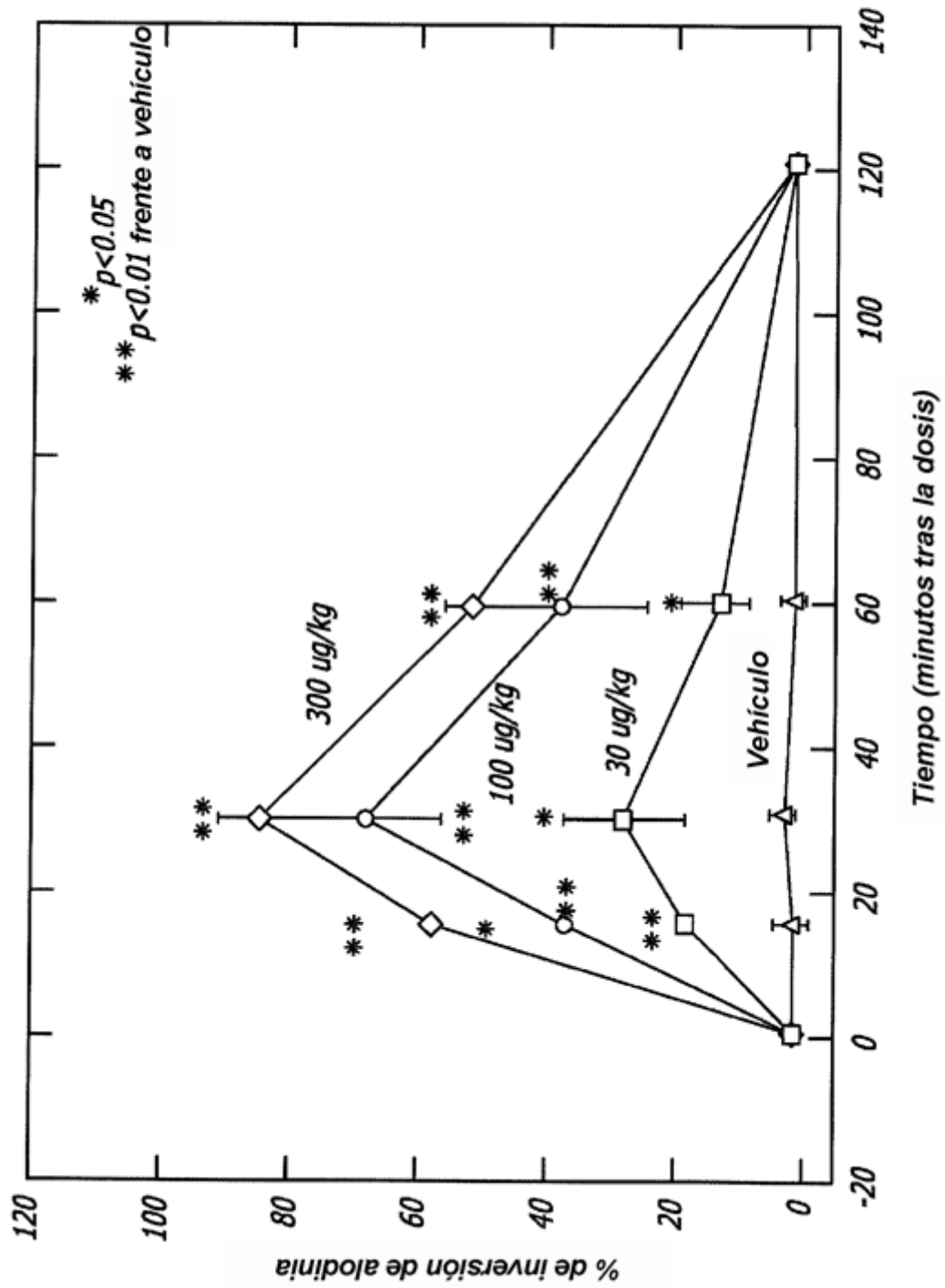


FIG. 1

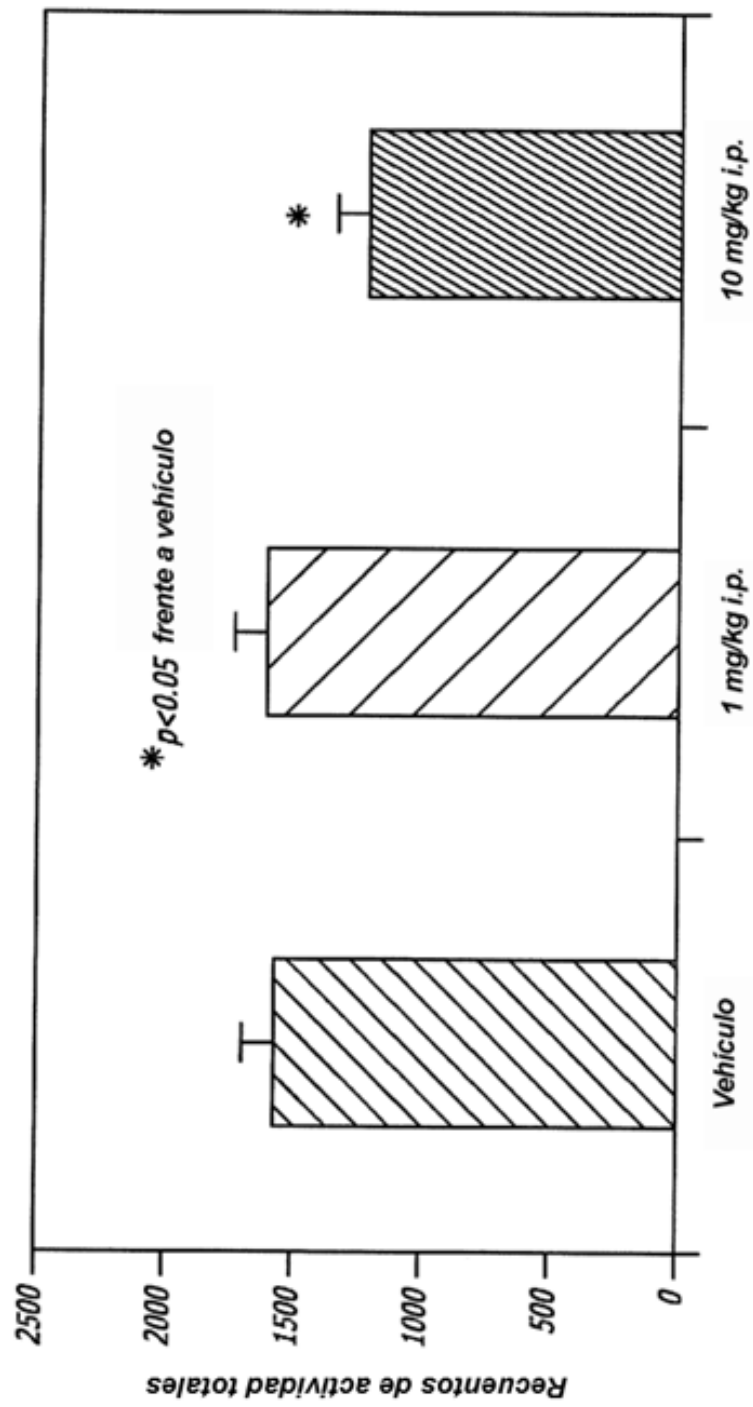


FIG. 2