

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 475**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2015** **PCT/EP2015/081292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016** **WO16107848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2015** **E 15817402 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 3240783**

54 Título: **Nuevos derivados de bencimidazol como agentes antihistamínicos**

30 Prioridad:

29.12.2014 EP 14382576

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

29.03.2019

73 Titular/es:

FAES FARMA, S.A. (100.0%)
Autonomía, 10
48940 Leioa, Bizkaia, ES

72 Inventor/es:

RODES SOLANES, ROSA;
OLIVERA TIZNE, ROBERTO;
HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;
RUBIO ROYO, VÍCTOR y
LEDO GÓMEZ, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 706 475 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

Nuevos derivados de bencimidazol como agentes antihistamínicos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol, a un método de síntesis, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a su uso como agentes antihistamínicos y antialérgicos.

Antecedentes

Se ha conocido durante mucho tiempo que la histamina desempeña un papel muy importante en enfermedades de tipo alérgico, tales como rinitis alérgica, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma. Los compuestos antihistamínicos que actúan al nivel del receptor H₁ histamínico son útiles para tratar tales estados.

- 10 Los antihistamínicos H₁ de primera generación presentaron varios efectos adversos que resultaron de su acción sobre el sistema nervioso central y receptores colinérgicos.

- 15 La búsqueda de moléculas que no atravesasen la barrera hematoencefálica provocó el reemplazo de los antihistamínicos iniciales por otros antihistamínicos de segunda generación que superaron los efectos secundarios asociados con su acción sobre el sistema nervioso central. Esta nueva generación de antihistamínicos han presentado recientemente un aspecto negativo en forma de efectos cardiovasculares peligrosos, extensión del espacio QT y arritmia ventricular, lo que ha requerido que se evite su uso en aquellos casos en los que el paciente es propenso a padecer tales alteraciones o cuando se le está tratando con sustancias que pueden interferir con su metabolismo.

- 20 En los últimos años, se han multiplicado los intentos para obtener antihistamínicos H₁ seguros y eficaces y esta investigación ha dado como resultado varias solicitudes de patente recientes que reivindican composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades alérgicas que contienen antihistamínicos desprovistos de efectos arritmogénicos.

Los documentos EP 0818454 A1 y EP 0580541 A1 dan a conocer compuestos de bencimidazol con actividad antihistamínica H₁ selectiva.

- 25 Los documentos CN 103896915 y WO 92/01697 también describen compuestos de bencimidazol con actividad antihistamínica.

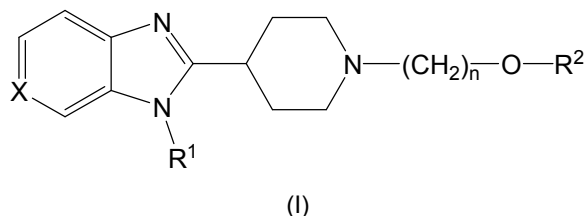
El documento WO 00/75130 describe compuestos de indol-piperidina con actividad antihistamínica.

- 30 Sin embargo, todavía existe la necesidad de encontrar compuestos nuevos y alternativos para tratar enfermedades o trastornos alérgicos para complementar la variedad ya existente de principios activos. La presente invención se refiere a un grupo de compuestos nuevos con estructura bencimidazólica que tienen actividad antihistamínica H₁ selectiva potente, que carecen de actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.

Breve descripción de la invención

- 35 Los autores de la presente invención han encontrado que compuestos de fórmula (I) muestran actividad como antagonistas del receptor H₁ histamínico y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos alérgicos.

Por tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 40 R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
- R² se selecciona de hidrógeno, -COR_b, -COOR_c, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en el que R_b y R_c se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros;

n es 1, 2 ó 3;

X es CH o N;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10 Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor histamínico H₁.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno alérgico.

15 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor histamínico H₁.

20 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno alérgico.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

25 El término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 3 ("alquilo C₁₋₃"), átomos de carbono y que se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Preferiblemente, "alquilo" se refiere a metilo o etilo.

30 El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo alifático, mono o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, que tiene entre 3 y 7, preferiblemente entre 3 y 6 átomos de carbono que se une a la parte restante de la molécula por medio de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

35 El término "arilo C₆₋₁₂" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 12, preferiblemente entre 6 y 10 ("arilo C₆₋₁₀"), más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1 ó 2 núcleos aromáticos, unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, fenilo, naftilo, etc. Preferiblemente, "arilo" se refiere a fenilo.

40 "Heterociclilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un radical de anillo de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar parcial o completamente saturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monociclilo o biciclilo. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano.

45 "Heteroarilo de 3 a 10 miembros" se refiere a un radical de anillo aromático de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el heteroarilo puede ser un sistema de anillos monociclilo o biciclilo, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos de tal heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, benzotiazol, benzofurano, furano, pirrol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadiazol. Preferiblemente, "heteroarilo" se refiere a piridina.

50 El término "aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo arilo tal como se definió anteriormente que se une a la parte restante de la molécula a través de un grupo alquilo tal como se definió anteriormente.

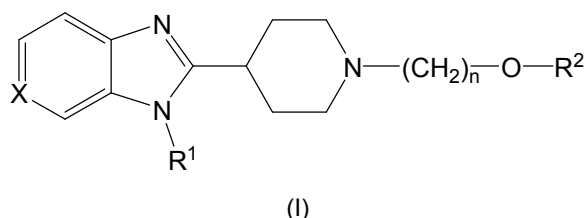
El término "halo(alquilo C₁-C₆)" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno tal como, por ejemplo, CF₃, CCl₃, CHF₂, CF₂CF₃, etc. Preferiblemente, "halo(alquilo C₁-C₆)" se refiere a CF₃.

El término "halógeno" o "halo" o "Hal" se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro.

- 5 Tal como se entiende en esta área técnica, puede existir un determinado grado de sustitución en los radicales anteriormente definidos. Por tanto, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo, y en un sentido no limitativo, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros, halógeno, CN, NO₂, -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l; en los que cada R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k y R_l se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), heterociclilo de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

Compuestos de fórmula (I)

- 15 Una realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización particular, n es 1 ó 2. Según otra realización particular, n es 2 ó 3. Preferiblemente, n es 2.

- 20 Según una realización particular, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 3 a 10 miembros, halógeno, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂ u -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.
- 25 Preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 3 a 10 miembros u -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros. Más preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5 a 6 miembros u -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros. Incluso más preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros. Incluso más preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo de 5 a 6 miembros (tal como piridinilo) u -OR_a, en el que R_a se selecciona de alquilo C₁-C₆, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros. Todavía más preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_a, en el que R_a se selecciona de alquilo C₁-C₆, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 35 miembros.

Según otra realización preferida, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁-C₆. Preferiblemente, R¹ es un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -O-alquilo C₁-C₃. En una realización particular, R¹ es -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

- 40 Según una realización particular, R² se selecciona de hidrógeno; -COR_b; -COOR_c; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; en el que cada R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k y R_l se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

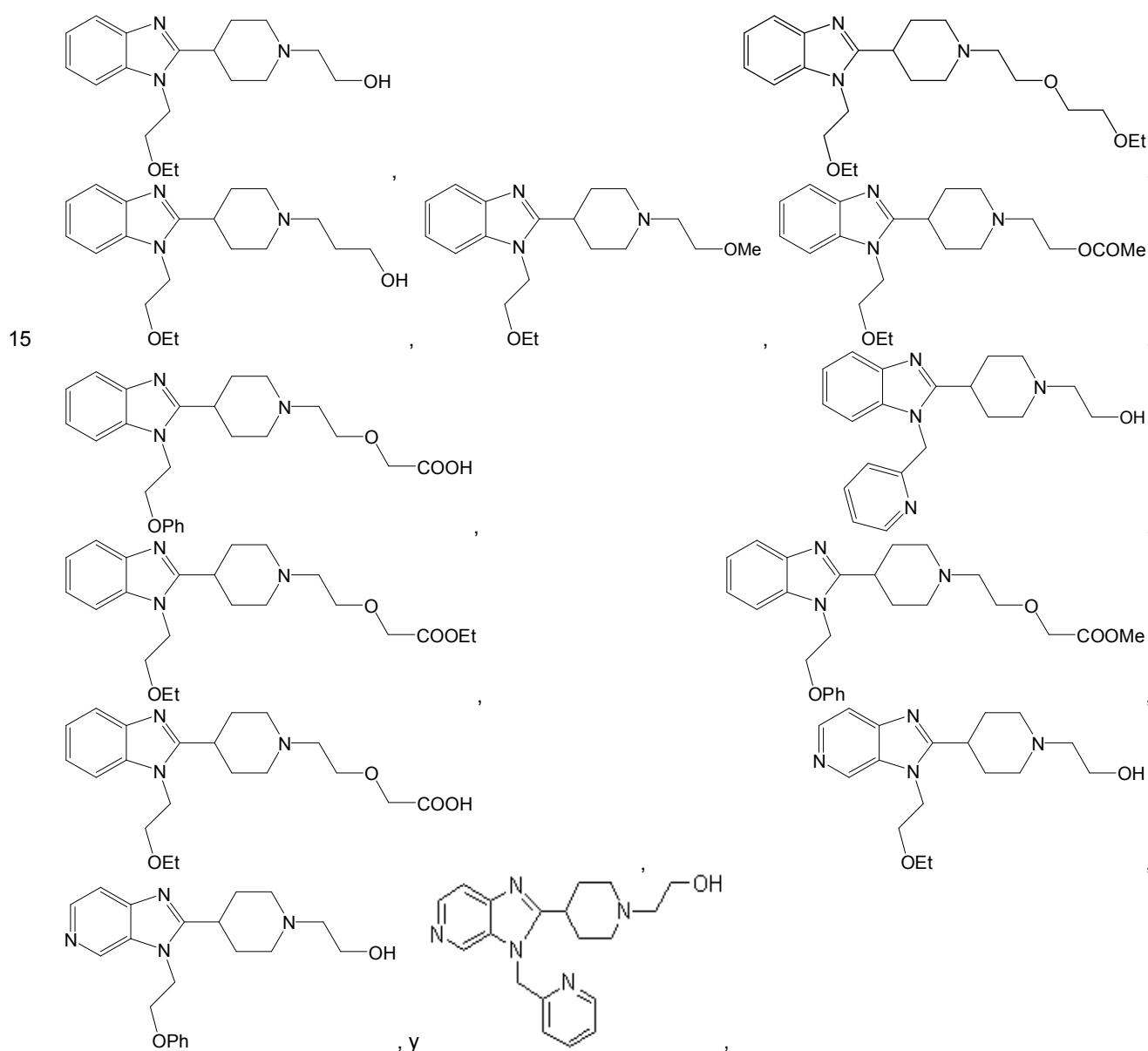
- Preferiblemente, R² se selecciona de hidrógeno, -COR_b, -COOR_c y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo
- 50

de 3 a 10 miembros, arilo C_6-C_{12} , aril (C_6-C_{12})alquilo (C_1-C_6) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; en el que cada R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_i , R_j , R_k y R_l se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halo(alquilo C_1-C_6), arilo C_6-C_{12} , aril (C_6-C_{12})alquilo (C_1-C_6) y heteroarilo de 3 a 10 miembros. Más preferiblemente, R^2 se selecciona de hidrógeno, $-COR_b$, $-COOR_c$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR_d$ o $-COOR_e$, en el que R_b , R_c , R_d y R_e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . Incluso más preferiblemente, R^2 se selecciona de hidrógeno, $-COR_b$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR_d$ o $-COOR_e$, en el que R_b , R_d y R_e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 .

Según otra realización preferida, R^2 se selecciona de hidrógeno, $-COR_b$ y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-O$ -alquilo C_1-3 , $-COOH$ o $-COO$ -alquilo C_1-3 . En una realización particular, R^2 se selecciona de hidrógeno, $COCH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2COOCH_3$, $CH_2COOCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Según una realización preferida, X es CH. En una realización alternativa, X es N.

Según otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de sales o solvatos, preferiblemente sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona "sales" de los compuestos descritos en el presente documento. A modo de

ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales de metales, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren en general medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse como que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida a éste mediante enlaces no covalentes. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos. En el estado de la técnica se conocen en general métodos de solvatación.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y que no provocan normalmente una reacción alérgica o una reacción adversa similar, tal como molestias gástricas, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en esta descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" significa autorizado por una agencia reguladora gubernamental o indicado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas las formas de este tipo.

También se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que sólo se diferencian en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno por nitrógeno enriquecido con ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

Usos de compuestos de fórmula (I)

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son antagonistas del receptor H_1 histamínico y, por tanto, serán útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se conoce que son susceptibles de mejoría mediante antagonismo del receptor H_1 histamínico.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor histamínico H_1 . Tales enfermedades son, por ejemplo, enfermedades o trastornos alérgicos.

Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno alérgico. Preferiblemente, una enfermedad o un trastorno alérgico seleccionado de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma.

El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. "Tratamiento" también abarca mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

Se entiende que el término "mejora" en el contexto de esta invención significa cualquier mejoría en el estado del paciente tratado.

El término "prevención" o "prevenir" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para reducir el riesgo de adquirir o desarrollar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad.

Composiciones farmacéuticas

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Se usan preferiblemente como vehículos agua o soluciones salinas acuosas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin, 21ª edición, 2005.

- 15 Las sustancias auxiliares y los excipientes necesarios para fabricar la forma farmacéutica de administración deseada de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Puede encontrarse una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes que van a usarse y procedimientos para producirlos en “Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

- 20 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

- 25 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral. Las formas de dosis adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, almíbar, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

- 30 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, llenado o preparación de comprimidos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tales como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

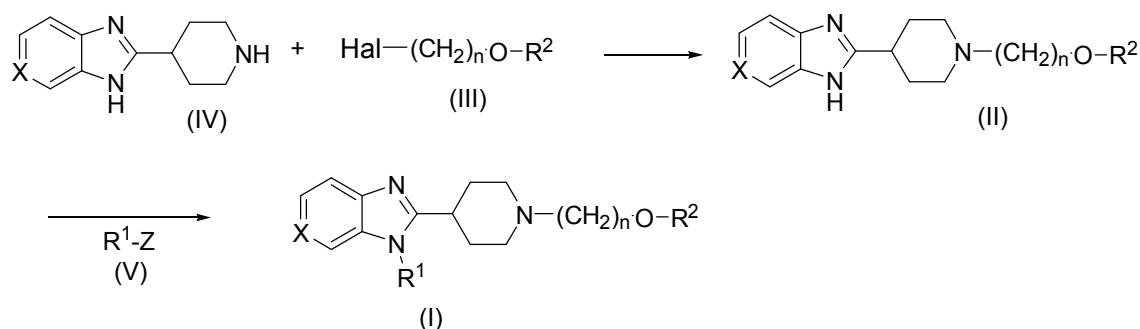
- 35 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y de los EE.UU. y en textos de referencia similares.

Los compuestos o las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier método adecuado, tal como administración oral, sublingual, intranasal, intraocular, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa o transdérmica. Se prefiere la administración oral.

- 40 En general, una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está tratándose y/o previniéndose y el peso del paciente que lo padece. Sin embargo, se administrarán normalmente compuesto activos una vez o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,01 hasta 1000 mg/kg/día.

Síntesis de compuestos de fórmula (I)

- 45 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden sintetizarse en una secuencia de múltiples etapas mediante procedimientos de síntesis disponibles. Por ejemplo, pueden prepararse mediante el procedimiento resumido en el esquema 1 general mostrado a continuación.



Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante N-alkilación de un compuesto de fórmula (IV) con un agente alkilante de fórmula (III), en el que Hal se selecciona de Cl y Br, y n y R² son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), para dar un compuesto de fórmula (II). Esta alkilación se lleva a cabo en condiciones convencionales conocidas en la técnica, tales como calentamiento en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y similares, preferiblemente carbonato de sodio, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (AcCN), tetrahidrofurano (THF) y similares, preferiblemente DMF. El compuesto de fórmula (II) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante procedimientos comunes conocidos por el experto, tales como mediante extracción. Este compuesto de fórmula (II) puede purificarse mediante procedimientos de purificación comunes conocidos por el experto tales como cromatografía en columna, trituración y cristalización. Luego se somete dicho compuesto de fórmula (II) a una N-alkilación en el anillo de imidazol con un agente alkilante de fórmula (V), en el que R¹ es tal como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Z es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno (tal como bromo o cloro) o un grupo tosilo, preferiblemente un grupo tosilo. Esta alkilación también se lleva a cabo en condiciones de reacción conocidas en la técnica, tales como calentamiento en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y similares, preferiblemente hidróxido de potasio, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (AcCN), tetrahidrofurano (THF) y similares, preferiblemente DMF. El compuesto de fórmula (I) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante procedimientos comunes conocidos por el experto, tales como mediante extracción. Este compuesto de fórmula (I) puede purificarse mediante procedimientos de purificación comunes conocidos por el experto tales como cromatografía en columna, trituración y cristalización. Adicionalmente, cuando R² es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo COOH (R_e es H) en el compuesto de fórmula (I), la esterificación del mismo con un alcohol (alquil C₁-C₆-OH) da el compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R² es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo COO-alquilo C₁-C₆ (R_e es alquilo C₁-C₆). Esta esterificación puede llevarse a cabo en condiciones de reacción comunes tales como mediante agitación a temperatura ambiente y en presencia de un catalizador adecuado tal como cloruro de acetilo.

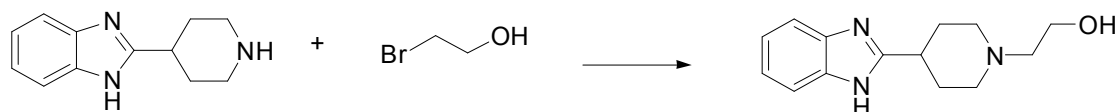
La presente invención se explica adicionalmente a continuación por medio de ejemplos. Esta explicación no debe interpretarse de ninguna manera como una limitación del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Se prepararon compuestos de fórmula (I) según la presente invención siguiendo la estrategia de preparación general detallada a continuación. A continuación en el presente documento se describe la preparación detallada de algunos de los compuestos. Todos los reactivos usados están disponibles comercialmente. Se midió la ¹H-RMN con un dispositivo Avance 300 MHz de BRUKER en cloroformo deuterado con tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia o dimetilsulfóxido deuterado.

Etapas 1: Síntesis de los productos intermedios A-F

Producto intermedio A. Síntesis de 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol

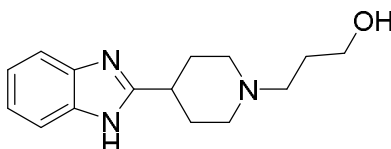


Se añadieron Na₂CO₃ (3,8 g, 35,8 mmol) y 2-bromoetanol (2,54 ml, 35,8 mmol) a una disolución de 2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (6 g, 30 mmol) en 20 ml de DMF. Se calentó la reacción hasta 100°C con agitación durante 20-24 h. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se trituró el residuo sólido en dietil éter dando, tras la filtración,

3,5 g (rendimiento del 48%) de 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol como un sólido amarillo. ¹H-RMN (DMSO): 12,1 (s, 1H), 7,5-7,4 (2d, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (m, 0,7H), 3,5 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (t, 2H), 2,1-1,8 (m, 6H) ppm.

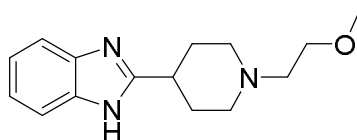
Se obtuvieron los siguientes productos intermedios B-D y F siguiendo el procedimiento de síntesis general descrito anteriormente, en particular mediante la reacción de 2-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (productos intermedios B-D) o 2-piperidin-4-il-3H-imidazol[4,5-c]piridina (producto intermedio F) con los compuestos halogenados (III) correspondientes. Pueden purificarse los productos intermedios B-E obtenidos mediante cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano (DCM)/metanol 9:1).

Producto intermedio B. 3-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ol.



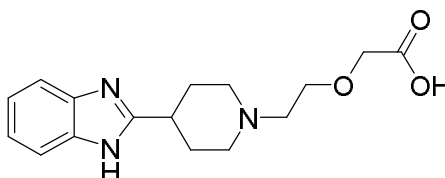
¹H-RMN (DMSO): 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,4 (m, 8H), 2,9 (d, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 2H) ppm.

Producto intermedio C. 2-(1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



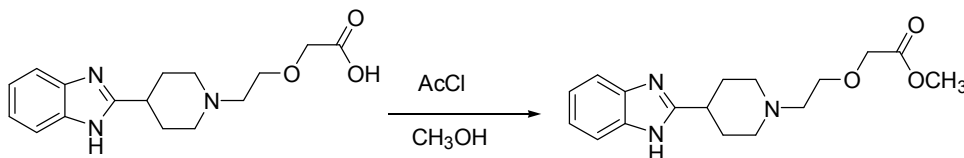
¹H-RMN (DMSO): 12,1 (s, 1NH), 7,4 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (m, 3H), 2,1-1,8 (m, 6H) ppm.

Producto intermedio D. Ácido 2-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acético



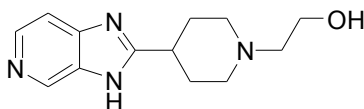
¹H-RMN (DMSO): 12,1 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,7 (s, 1H), 4,3 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 3,9 (d, 1H), 3,2 (m, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,4 (m, 6H), 1,8 (m, 2H) ppm.

Producto intermedio E. 2-(2-(4-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acetato de metilo.



Se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml, 1,44 mmol) a una disolución de ácido 2-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acético (producto intermedio D, 2 g, 7 mmol) en 15 ml de metanol. Se agitó la mezcla de reacción durante 18-20 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con CHCl₃ (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH). Se obtuvieron 1,2 g (rendimiento del 60%) de un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,6 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,8 (s+t, 5H), 3,2 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,4-1,8 (m, 6H) ppm.

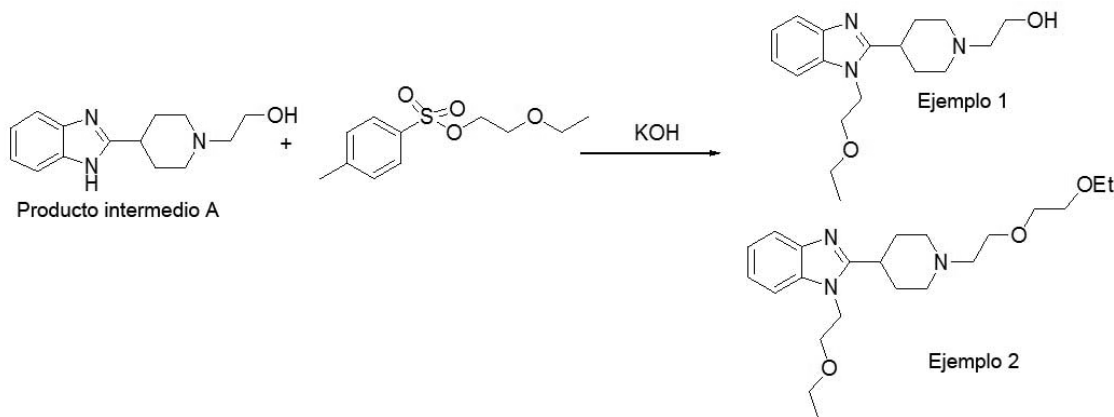
Producto intermedio F. 2-[4-(3H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-piperidin-1-il]-etanol.



Se obtuvo este producto intermedio siguiendo el procedimiento de síntesis general descrito anteriormente, en particular, mediante la reacción de 2-piperidin-4-il-3H-imidazol[4,5-c]piridina con 2-bromoetanol. ^1H -RMN (DMSO): 12,1 (s, 1NH), 8,5 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,1-1,8 (m, 4H) ppm.

5 **Etapla 2: Síntesis de los ejemplos 1-11**

Ejemplo 1. Síntesis de 2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol



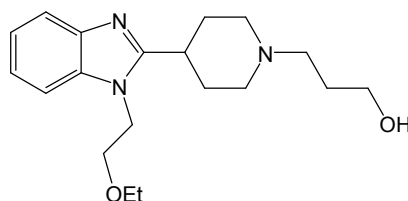
Se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-etoxietilo (2,4 g, 9,7 mmol) y KOH (0,71 g, 13 mmol) a una disolución de 2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol (producto intermedio A, 1,6 g, 5,1 mmol) en 10 ml de DMF. Se calentó la reacción hasta 40-45°C con agitación durante 5-6 h. Se añadió agua (15 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a vacío dando un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/ CH_3OH 95:5) dando 1 g (rendimiento del 61,9%) de 2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol como un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): 7,7 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 4,3 (t, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,4 (c, 2H), 3,3-3,1 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 4H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 2. 2-(1-(2-(2-Etoxi)etoxi)etil)piperidin-4-il)-1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol

En el mismo experimento que el descrito anteriormente como ejemplo 1, también se obtuvieron 0,3 g (rendimiento del 15%) del compuesto del ejemplo 2 como un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): 7,7 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 4,3 (t, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,4 (c, 2H), 3,3-3,1 (m, 4H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 4H), 1,1 (t, 3H) ppm.

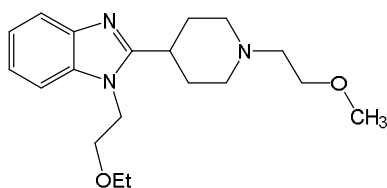
Se obtuvieron los siguientes compuestos de los ejemplos 3-4, 6-7 y 11 siguiendo el procedimiento de síntesis descrito anteriormente para el ejemplo 1, concretamente mediante la reacción de 4-metilbencenosulfonato de 2-etoxietilo (ejemplos 3, 4, 6 y 11) o 2-clorometilpiridina (ejemplo 7), con el producto intermedio A-D o F correspondiente.

Ejemplo 3. 3-(4-(1-(2-Etoxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ol. A partir del producto intermedio B y 4-metilbencenosulfonato de 2-etoxietilo



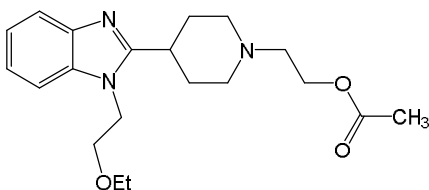
^1H -RMN (CDCl_3): 7,7 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 4,3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,4 (q, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 4. 1-(2-Etoxi)etil)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol. A partir del producto intermedio C y 4-metilbencenosulfonato de 2-etoxietilo



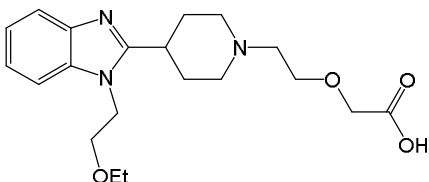
^1H -RMN (CDCl_3): 7,7 (m, 1H), 7,3-7,2 (2m, 3H), 4,3 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,3 (s+m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 1,1 (t, 3H) ppm.

- 5 **Ejemplo 5.** Acetato de 2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etilo a partir del compuesto del ejemplo 1



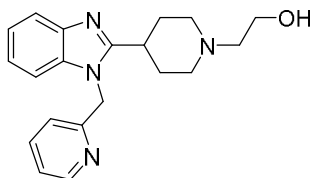
- 10 Se disolvió 2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol (ejemplo 1, 0,5 g, 1,6 mmol) en THF (4 ml) y, mientras se mantenía el recipiente de reacción en un baño de hielo, se añadieron trietilamina (TEA) (0,2 ml) y cloruro de acetilo (0,112 ml, 1,6 mmol). Luego se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante aproximadamente 20 h. Luego, se añadió agua y se extrajo la mezcla con dietil éter (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando 0,4 g de un aceite amarillento que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (DCM/ CH_3OH 9:1) dando 0,28 g de un aceite que se solidifica sobre dietil éter/heptano. Se filtró el sólido y se lavó con heptano dando 0,16 g (rendimiento del 25%) del compuesto del
- 15 título como un sólido. ^1H -RMN (CDCl_3): 7,7 (m, 1H), 7,3-7,12 (m, 3H), 4,3 (m, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,4 (c, 2H), 3,3-4 (m, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,4-1,9 (m+s, 10H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 6. Ácido 2-(2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acético. A partir del producto intermedio D y 4-metilbencenosulfonato de 2-etoxietilo.



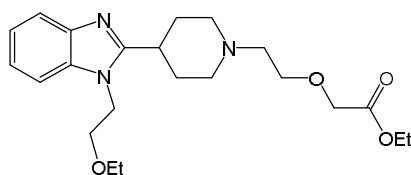
- 20 ^1H -RMN (CDCl_3): 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,7 (d, 1,2H), 4,4-4,2 (t+q, 5H), 4,0 (d, 1,4H), 3,7 (m, 7H), 3,4 (m, 3H), 3,2 (t, 1H), 2,8 (m, 1,5H), 2,0 (m, 3H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 7. 2-(4-(1-(Piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. A partir del producto intermedio A y 2-(clorometil)piridina.



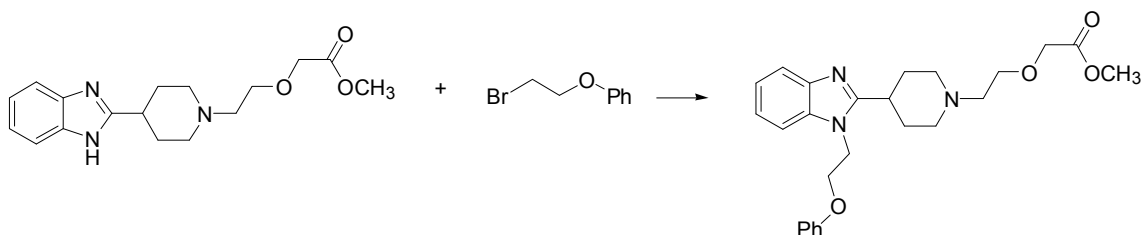
- 25 ^1H -RMN (CDCl_3): 8,5 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,8 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 3,8 (m, 3H), 3,5-3,2 (m, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,2 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 8. 2-(2-(4-(1-(2-Etoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acetato de etilo



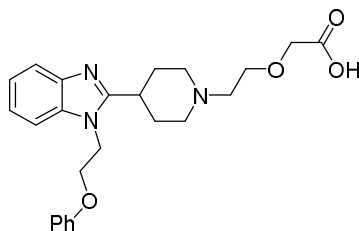
Se obtuvo este compuesto siguiendo el procedimiento de síntesis descrito anteriormente para el producto intermedio E pero mediante la esterificación del compuesto obtenido en el ejemplo 6 con etanol y cloruro de acetilo como catalizador. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,5(m, 1H), 7,2 (m, 3H), 4,3 (m, 6H), 3,7 (m, 4H), 3,4 (q, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,3 (t, 3H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 9. 2-(2-(4-(1-(2-Fenoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acetato de metilo.



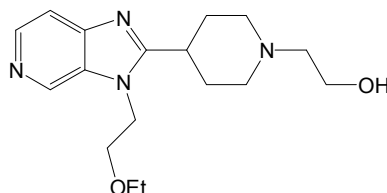
Se añadieron 2-(bromoetoxi)benceno (0,8 g, 0,6 ml, 3,9 mmol) y KOH (0,21 g, 3,9 mmol) a una disolución de 2-(2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acetato de metilo (producto intermedio E, 1,1 g, 2,6 mmol) en 15 ml de DMF. Se calentó la reacción hasta 40-45°C con agitación durante 5-6 h. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a vacío dando un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/CH₃OH 90:10) dando 0,6 g (rendimiento del 48,5%) de 2-(2-(4-(1-(2-fenoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acetato de metilo como un sólido. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,7 (m, 1H), 7,4-7,1 (m, 6H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 4,6 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,8-3,7 (s+t, 5H), 3,3-3,0 (m, 3-4H), 2,7 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,0 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 10: Ácido 2-(2-(4-(1-(2-fenoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etoxi)acético



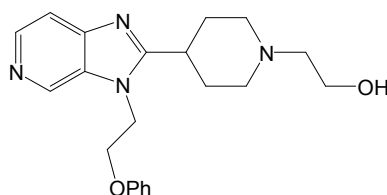
Se preparó el siguiente compuesto de manera análoga a la descrita anteriormente para el ejemplo 9, pero partiendo del producto intermedio D. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,9 (t, 1H), 6,7 (d, 2H), 4,7 (d, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 5H), 3,9 (d, 1H), 3,7 (d, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (t, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 11: 2-{4-[3-(2-etoxi-etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-piperidin-1-il}-etanol. Este compuesto se ha sintetizado a partir del producto intermedio F y 4-metilbencenosulfonato de etoxietilo.



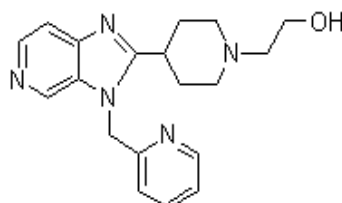
¹H-NMR (CDCl₃): 8,84 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,45-3,31 (m, 5H), 2,85 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,25-2,05 (m, 4H), 1,05 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 12: 2-(4-(3-(2-fenoxietil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. Este compuesto se ha sintetizado a partir del producto intermedio F y bromuro de 2-fenoxietilo.



¹H-NMR (CDCl₃): 8,85 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,20 (t, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,74 (d, 2H), 4,74 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,14-3,31 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,34 (dt, 2H), 2,20-1,97 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 13: 2-(4-(3-(piridin-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)piperidin-1-il)etan-1-ol. Este compuesto se ha sintetizado a partir del producto intermedio F y 2-clorometilpiridina.



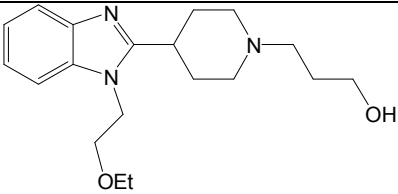
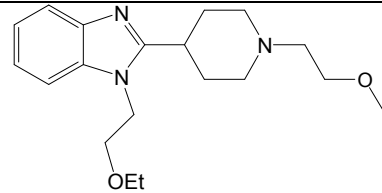
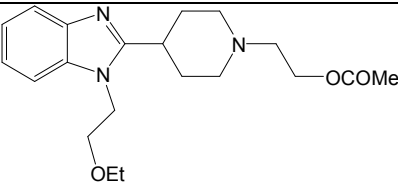
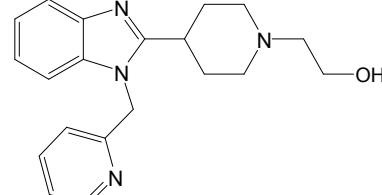
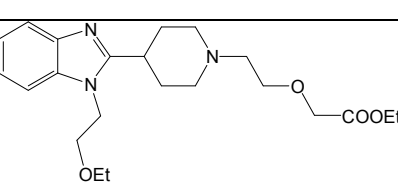
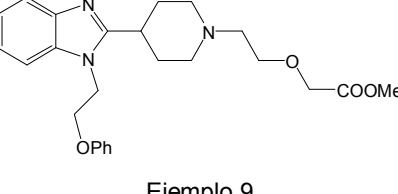
¹H-NMR (CD₃OD): 8,73 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,34-3,08 (m, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H) ppm.

Ensayos biológicos

- 10 Se determinó la afinidad por el receptor H₁ histamínico mediante estudios de unión a receptores H₁. La muestra usada es una suspensión de membranas de células CHO transfectadas con el receptor H₁ humano (5 mg/ml, PerkinElmer), almacenada a -80°C hasta su uso. Tras el descongelamiento, se homogeneizaron las membranas en tampón de ensayo (fosfato de Na/K 50 mM) preparado en agua purificada y mantenido a temperatura ambiente (pH 7,4). Se realizó el ensayo en microplacas de 96 pocillos. En cada pocillo, se añadieron 25 μ l de tampón y 25 μ l de vehículo (unión total) o pirilamina 10 μ M (unión no específica) o los productos que iban a someterse a prueba.
- 15 Posteriormente, se añadieron 200 μ l de la suspensión de membranas a todos los pocillos y se preincubó la placa de microtitulación a 25°C durante 15 min. Tras este tiempo, se añadieron 25 μ l de 3H-pirilamina (1,5 nM) y se permitió que la reacción incubase durante 60 min a 25°C. Luego, se separó rápidamente el radioligando libre del radioligando unido mediante filtración a vacío (tamizador de microplacas Multiscreen), realizando 10 lavados con tampón de ensayo (4°C). Posteriormente, se añadieron 45 μ l de líquido de centelleo a cada pocillo y tras el sellado de la microplaca, se cuantificó la radiactividad en un contador de centelleo líquido (TopCount). Se generaron los gráficos de las curvas de inhibición y el cálculo del valor de CI₅₀ con el programa GraphPad Prism. En la tabla 1 se proporcionan los valores de CI₅₀.
- 20

Tabla 1. Afinidad por el receptor H₁ histamínico humano

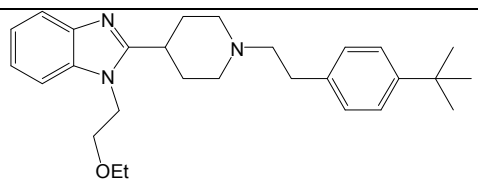
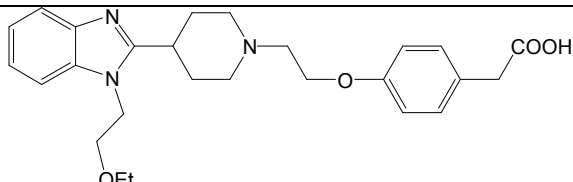
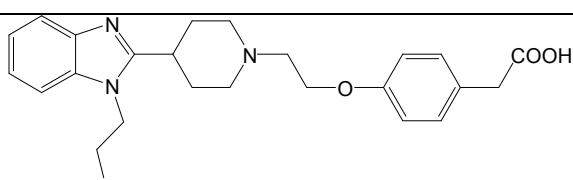
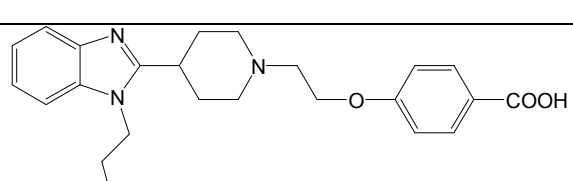
Compuesto	n	CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	2	25
Ejemplo 2	2	115

 Ejemplo 3	2	28
 Ejemplo 4	2	93
 Ejemplo 5	2	54
 Ejemplo 7	2	175
 Ejemplo 8	2	169
 Ejemplo 9	2	195

La afinidad de cuatro compuestos del estado de la técnica para el receptor H₁ histamínico fue determinada por estudios de unión a receptores H₁ empleando el mismo protocolo descrito arriba. Los gráficos de las curvas de inhibición y el cálculo del valor de CI₅₀ también se generaron con el programa GraphPad Prism. En la tabla 2 se proporcionan los valores de CI₅₀.

5

Tabla 2. Afinidad por el receptor H₁ histamínico humano para compuestos comparativos

Compuesto	Cl ₅₀ (nM)
 Ejemplo 5 en EP 0580541	424
 Compuesto I-8 en CN 103896915	1990
 Compuesto I-3 en CN 103896915	271
 Compuesto I-11 en CN 103896915	260

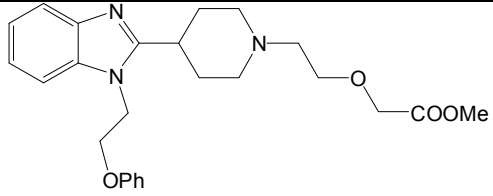
Como se enseña arriba, los compuestos de formula (I) de la invención proporcionan una afinidad mejorada para el receptor H₁ histamínico humano respecto de los compuestos del estado de la técnica que no poseen un átomo de oxígeno en la cadena alquímica (Ejemplos 1-5 y 8 de la invención frente al Ejemplo 5 en EP 0580541) y respecto de los compuestos que poseen un grupo ariloxilo en la cadena alquímica (Ejemplos 1-5 y 8 de la invención frente al compuesto I-8 en CN 103896915 y Ejemplo 9 de la invención frente a los compuestos I-3 y I-11 en CN 103896915).

Actividad antihistamínica: pápulas de histamina [Mota I., *Life Sci.*, 1963, 12, 917-927; Lefebvre P. *et al.*, *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 183-186; y Udaka K. *et al.*, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1970, 133, 1384-1387]

Se usaron ratas, macho y/o hembra (110-160 g), mantenidas a las condiciones de temperatura y humedad habituales. El día anterior, se afeitaron los lomos de los animales y desde ese momento (16-24 h) se sometieron los animales a ayuno de sólidos, pero se les suministró a voluntad una disolución acuosa de sacarosa (8%) y cloruro de sodio (0,2%). Se disolvieron los compuestos que iban a someterse a prueba en ácido tartárico (Probus 015420) 0,1 M a una concentración de 5 mg/ml y luego se diluyeron con agua hasta la concentración que iba a someterse a prueba. Se administró esta suspensión o disolución del compuesto que iba a someterse a prueba mediante sonda oral rígida a 10 ml/kg. El grupo control recibió mediante el mismo modo de administración una disolución de ácido tartárico (Probus 015420) 0,1 M en agua. Una hora tras la administración oral (productos, patrones o vehículo), y con anestesia por éter ligera, se prepararon dos protuberancias en el lomo rasurado mediante inyección intradérmica de clorhidrato de histamina (Sigma H-7250) disuelto en solución salina estéril (10 mg/0,1 ml/pápula). Inmediatamente después, se administró por vía intravenosa una inyección de colorante de azul de Evans (Merck n.º 3169) disuelto en solución salina estéril (25 mg/kg/4 ml). Treinta minutos tras la inyección de colorante intravenosa, se sacrificaron los animales bajo una atmósfera de CO₂, se extrajo la piel dorsal y se congeló para facilitar el corte; posteriormente, se cortaron puntos, se realizó la punción con colorante azul de Evans y se extrajeron (48 h; 50°C) con 5 ml de formamida (Merck n.º 9684). Se determinó la concentración del azul de Evans extraído mediante un lector de

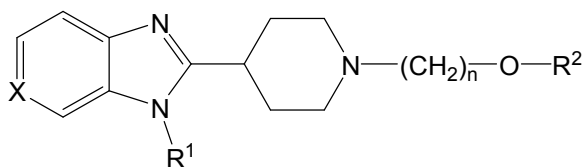
microplacas.

Tabla 3:

Compuesto	Dosis (mg/kg)	n	% de inhibición
 <chem>COCC(=O)OCCN1CCCCC1C2=NC3=CC=CC=C3N(C2)CCOC4=CC=CC=C4</chem>	20	6	45,03

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que:

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R² se selecciona de hidrógeno, -COR_b, -COOR_c, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en el que R_b y R_c se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros;

n es 1, 2 ó 3;

X es CH o N;

o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CH.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 3 a 10 miembros, halógeno, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂ u -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo de 3 a 10 miembros u -OR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con heteroarilo de 5 a 6 miembros u -OR_a, en el que R_a se selecciona de alquilo C₁-C₆, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

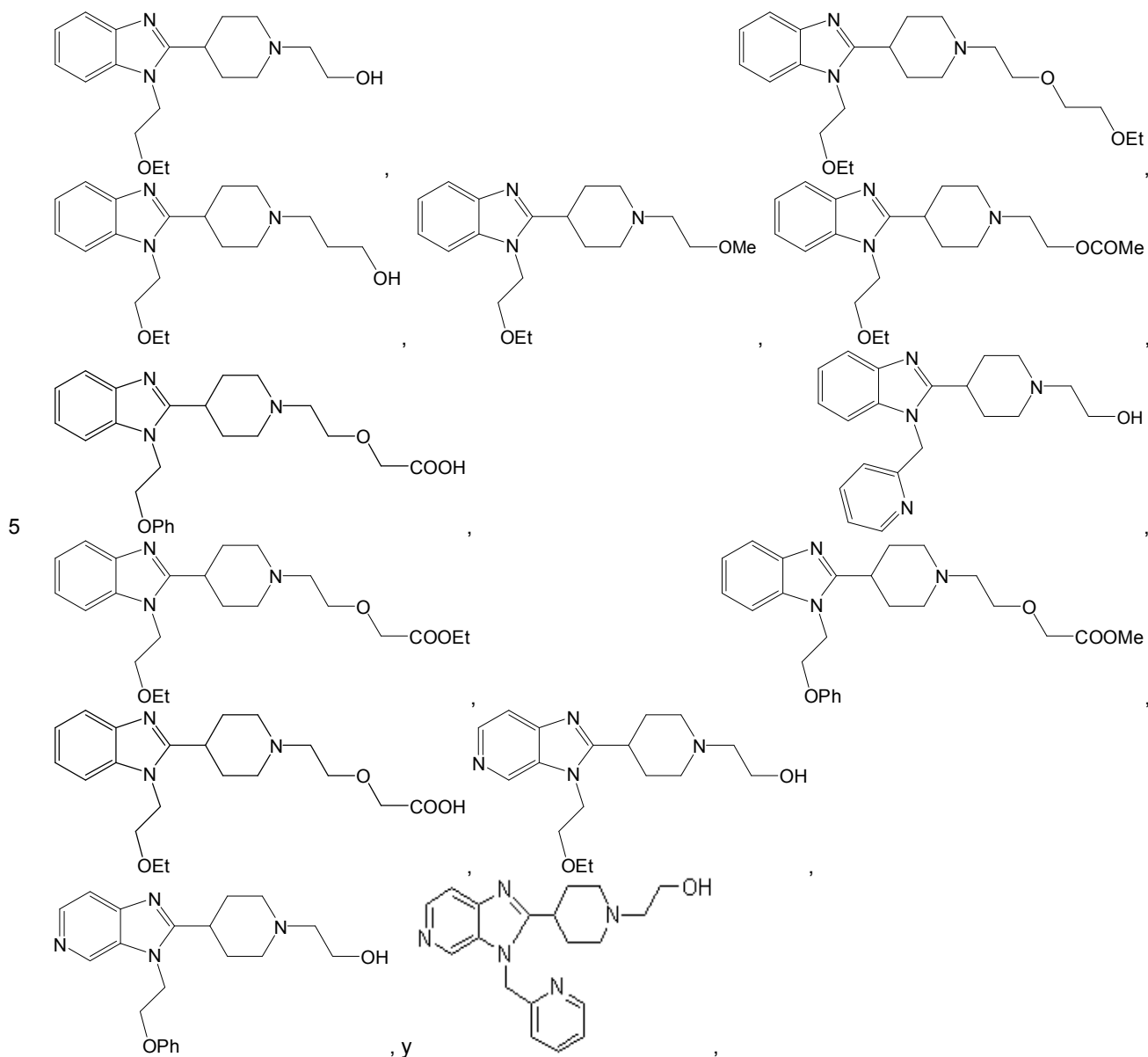
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con -O-alquilo C₁-C₆.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² se selecciona de hidrógeno; -COR_b; -COOR_c; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; en el que cada R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k y R_l se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² se selecciona de hidrógeno, -COR_b, -COOR_c y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_d, -COR_e, -COOR_f, -CONR_gR_h, -OCOR_i, -SR_j, -NR_kR_l, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) o heteroarilo de 3 a 10 miembros; en el que cada R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k y R_l se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₂, aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆) y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² se selecciona de hidrógeno, -COR_b, -COOR_c y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR_d o -COOR_e, en el que R_b, R_c, R_d y R_e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que se selecciona de los siguientes compuestos:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
- 15 13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor histamínico H_1 .
14. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o un trastorno alérgico.
- 20 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o el trastorno alérgico se selecciona de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma.