



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 985**

51 Int. Cl.:
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01973110 .8**
96 Fecha de presentación : **18.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1318983**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2003**

54 Título: **Imidazoles sustituidos como agonistas o antagonistas de histamina H₁ y H₃.**

30 Prioridad: **20.09.2000 US 234040 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Schering Corporation**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

72 Inventor/es: **Aslanian, Robert, G.;**
Rosenblum, Stuart, B.;
Mutahi, Mwangi, Wa;
Shih, Neng-Yang y
Piwinski, John, J.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 313 985 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

Imidazoles sustituidos como agonistas o antagonistas de histamina H₁ y H₃.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazol sustituidos que tienen propiedades farmacológicas valiosas, especialmente frente a enfermedades inflamatorias y afecciones alérgicas. Los compuestos de esta invención son antagonistas de los receptores de histamina. Algunos son antagonistas de los receptores de histamina H₁. Algunos son antagonistas de los receptores de histamina H₃. Algunos son antagonistas de los receptores tanto H₁ como H₃, en otras palabras, dobles antagonistas de receptores H₁ y H₃. La invención descrita en esta solicitud está relacionada con la de las solicitudes provisionales en trámite, de n° de serie 60/234.039, de n° de serie 60/234.038 y de n° de serie 60/234.053, todas presentadas el 20 de septiembre de 2000.

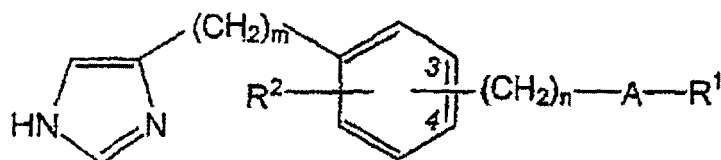
15 **Antecedentes de la invención**

Los receptores de histamina H₁, H₂ y H₃ son formas bien identificadas. Los receptores H₁ son los que median la respuesta antagonizada por antihistamínicos convencionales. Los receptores H₁ están presentes, por ejemplo, en el íleon, la piel y el músculo liso bronquial de seres humanos y otros mamíferos. Un antagonista bien conocido de receptores H₁ es la loratadina, disponible en el mercado bajo el nombre comercial CLARITIN® de Schering-Plough Corporation, Madison, Nueva Jersey. A través de respuestas mediadas por receptor H₂, la histamina estimula la secreción ácido gástrica en mamíferos y el efecto cronotrópico en aurículas aisladas de mamíferos.

Los sitios de receptores H₃ se encuentran en nervios simpáticos, donde modulan la neurotransmisión simpática y atenúan una diversidad de respuestas orgánicas finales bajo el control del sistema nervioso simpático. En concreto, la activación del receptor H₃ por histamina atenúa la salida de norepinefrina hacia vasos de resistencia y capacitancia, causando vasodilatación.

La patente de Estados Unidos 4.767.778 (Arrang *et al.*) describe ciertos imidazoles que se comportan como agonistas de los receptores H₃ en cerebro de rata. La solicitud de patente europea n° 0 420 396 A2 (Smith Kline & French Laboratories Limited) y Howson *et al.* (Bioorg. & Med. Chem. Letters, (1992), Vol. 2 N° 1, páginas 77-78) describen derivados de imidazol que tienen un grupo amidina como agonistas H₃. Van der Groot *et al.* (Eur. J. Med. Chem. (1992) Vol. 27, páginas 511-517) describe análogos de isotiourea de histamina como potentes agonistas o antagonistas del receptor H₃ de histamina, y estos análogos de isotiourea de histamina coinciden en parte con los de las dos referencias citadas anteriormente. Clapham *et al.* ["Ability of Histamine-H₃ Receptor Antagonists to Improve Cognition and to Increase Acetylcholine Release *in vivo* in te Rat", *British Assn. For Psychopharmacology*, julio 25-28 (1993), publicado en *J. Psychopharmacol.* (Libro de resúmenes), A17] describe la capacidad de antagonistas del receptor H₃ de histamina para mejorar la cognición y para aumentar la liberación de acetilcolina *in vivo* en la rata. Clapham *et al.* ["Ability of the selective Histamine-H₃ Receptor Antagonist Thioperamide to improve Short-term Memory and Reversal Learning in the Rat", *Brit. J. Pharm. Suppl.*, 1993, 110, Resumen 65P] presenta resultados que demuestran que la tioperamida puede mejorar la memoria a corto plazo y el aprendizaje inverso en la rata e implicar la participación de receptores H₃ en la modulación de la función cognitiva. Yokoyama *et al.* ["Effect of Thioperamide, a Histamine-H₃ Receptor Antagonist, on Electrically Induced Convulsions in Mice", *Eur. J. Pharmacol.*, (1993), Vol. 234, páginas 129-133] describen cómo la tioperamida disminúa la duración de cada fase de convulsión y aumentaba el umbral electroconvulsivo, y continúan sugiriendo que estos y otros descubrimientos apoyan la hipótesis de que el sistema histaminérgico central está implicado en la inhibición de ataques. La publicación de patente internacional n° WO 9301812-A1 (SmithKline Beecham PLC) describe el uso de S-[3-(4(5)-imidazolil)propil]isotiourea como un antagonista H₃ de histamina, especialmente para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y deterioro de la memoria relacionado con la edad. Schlicker *et al.* ["Novel Histamine-H₃ Receptor Antagonists: Affinities in an H₃ Receptor Binding Assay and Potencies in Two Functional H₃ Receptor Models", *British J. Pharmacol.*, (1994), Vol. 112, 1043-1048] describen varios compuestos de imidazolilalquilo en los que el grupo imidazolilalquilo está unido a un grupo guanidina, un grupo éster, un grupo amida, un grupo tioamida y un grupo urea, y los compara con tioperamida. Leurs *et al.* ["The Histamine-H₃-receptor: A Target for Developing New Drugs", *Progr. Drug Res.* (1992), Vol. 39, páginas 127-165] y Lipp *et al.* ["Pharmacology of H₃ receptors" in *The Histamine Receptor*, eds.: Schwartz y Haas, Wiley-Liss, Nueva York (1992), páginas 57-72] revisan una diversidad de antagonistas sintéticos del receptor H₃ y Lipp *et al.* (anteriormente) han propuesto los requerimientos estructurales necesarios para un antagonista del receptor H₃.

El documento WO 95/14007 reivindica antagonistas del receptor H₃ de la fórmula



ES 2 313 985 T3

en la que A, m, n, R¹ y R² se definen en este documento. Los compuestos se describen como útiles para tratar diversos trastornos, en particular los causados por respuestas inducidas por alergia.

5 El documento WO 93/12093 describe piperazinas y diazepinas de imidazolilmetilo como antagonistas H₃. La solicitud de patente de Estados Unidos de n° de serie 08/965.754, presentada el 7 de noviembre de 1997, describe compuestos de anillo heterocíclico sustituidos con imidazolilalquilo como antagonistas del receptor H₃. La solicitud de patente de Estados Unidos de n° de serie 08/966.344, presentado el 7 de noviembre de 1997, describe fenilalquilimidazoles como antagonistas del receptor H₃.

10 El documento WO 96/29315 (PCT/FR96/00432) describe ciertos compuestos de N-imidazolilalquilo que contienen restos fenilo unidos.

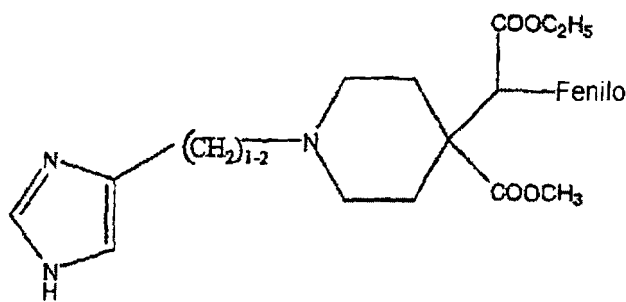
También describen antagonistas del receptor H₃: H. Stark *et al.*, Eur. J. of Pharmaceutical Sciences (1995) 3, 95-104; H. Stark *et al.*, J. Med. Chem., (1996) 39, 1157-1163; H. Stark *et al.*, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., (1998) 15 331, 211-218; y A. Sasse *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chem., (2000) 8, 1139-1149.

También se hace referencia a J. R. Bagley *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, (1991), Vol. 34, 827-841, que describe, entre otros, compuestos de amina cíclica sustituidos con N-(imidazolilalquilo) útiles como analgésicos, tales como el compuesto de amina con la fórmula:

20

25

30



35

La solicitud de patente de Estados Unidos en trámite de n° de serie 09/173.642, presentada el 16 de octubre de 1998 (R. Wolin *et al.*), describe compuestos de amina cíclica sustituidos con N-(imidazolilalquilo) que tienen actividad antagonista H₃.

40

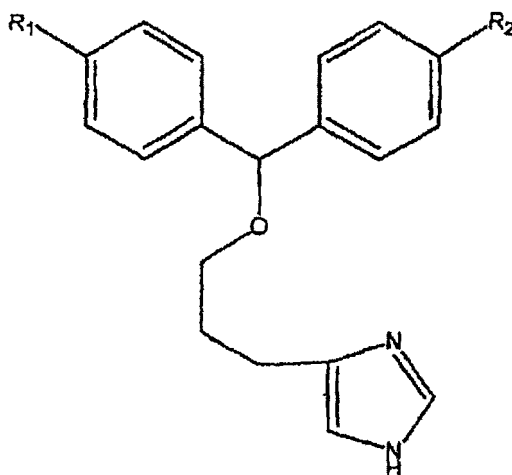
A. Huls *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Letters, 6 (1996), 2013-2018 describen compuestos de imidazol que contienen restos de éter difenílico como antagonistas del receptor H₃. Se describe adicionalmente que los compuestos tienen actividad antagonista del receptor H₁. Un compuesto de ejemplo de esa publicación es:

45

50

55

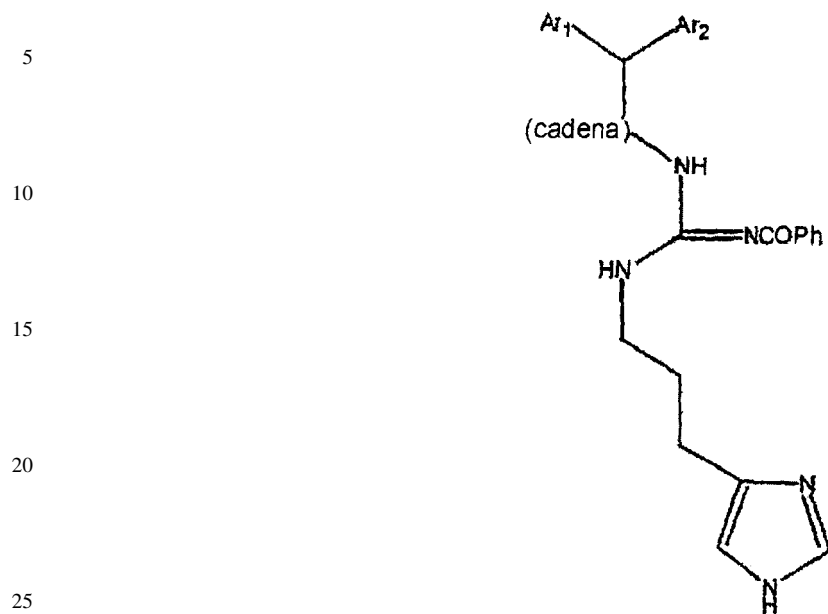
60



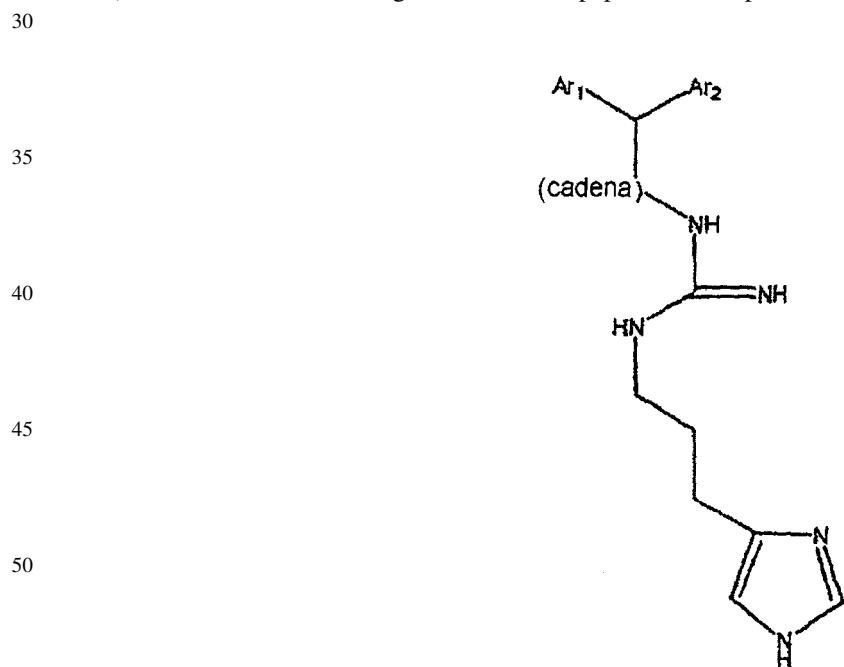
65 en el que R₁ y R₂ se definen en este documento.

ES 2 313 985 T3

A. Buschauer, J. Med. Chem., 32 (1989), 1963-1970 describe, entre otros, antagonistas del receptor H₂ del tipo:



en el que Ar₁ y Ar₂ pueden ser fenilo y/o piridilo. El documento EPO 448.765 A1 (publicado el 30 de marzo de 1990) describe imidazoles antagonistas de neuropéptido Y del tipo:



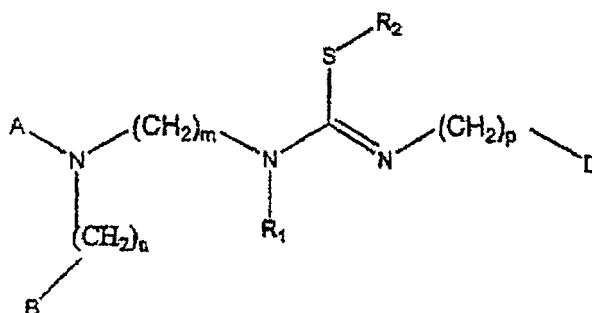
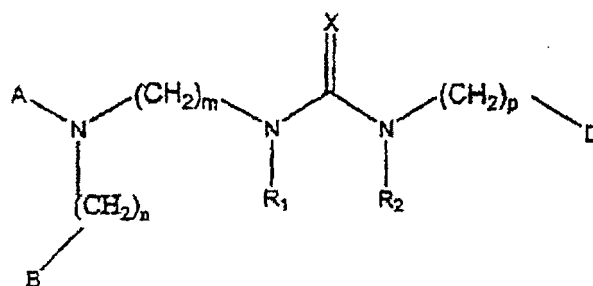
en el que Ar₁ y Ar₂ pueden ser fenilo y/o piridilo.

60

65

ES 2 313 985 T3

El documento WO 98-58646 (cedido a Novo Nordisk A/S) describe compuestos antagonistas del receptor de somatostatina SSTR4 del tipo:



35 en los que m es 2-6; n es 1-3; p es 1-6; R₁ y R₃ son de forma independiente H o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi o arilo; X es S, O NH, NCOPh o N(CN); A es arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, nitro, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o arilo; y B y D son de forma independiente arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, amino, hidroxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6 o arilo.

40 Se han descrito compuestos en la bibliografía que tienen actividad agonista tanto para receptores H₁ como H₂, es decir, dobles antagonistas frente a receptores H₁ y H₂. Por lo tanto, por ejemplo, F. Schulze *et al.*, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186 describen antagonistas de receptores H₁/H₂ combinados. Otras referencias en esta categoría incluyen F. Schulze *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 327 (1994), 455-462; C. Wolf *et al.*, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 329 (1996), 87-94; y C. Wolf *et al.*, *European J. of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1998), 177-186. Se han descrito ligandos no imidazol de H₃ de histamina, particularmente derivados de benzotiazol sustituidos, como antagonistas H₃ y actividades bloqueantes de H₁ por K. Walczynski *et al.* *Il Farmaco*, 54 (1999), 684-694.

45 Sería útil tener compuestos que sean terapéuticamente eficaces como antagonistas de receptores de histamina tanto H₁ como H₃. La única actividad de este tipo descrita ha sido a través de una combinación de dos entidades químicas diferentes, una que mostraba actividad frente a receptores H₁ y la otra que mostraba actividad frente a receptores H₃. Por lo tanto, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.869.479 (expedida el 9 de febrero de 1999 a Schering Corporation) describe la combinación de un antagonista de receptor H₁ de histamina y un antagonista de receptor H₃ de histamina para el tratamiento de respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia.

50 La solicitud de patente provisional en trámite de n° de serie 60/234.038, presentada el 20 de septiembre de 2000, describe nuevos compuestos de imidazol que tienen actividad antagonista H₃, así como doble H₁ y H₃. Los compuestos descritos en este documento tienen una fórmula general en la que un imidazol está unido a dos restos cíclicos a través de un resto o restos intermedios, siendo al menos uno de dicho resto o restos intermedios un resto cíclico.

55 La solicitud de patente provisional en trámite de n° de serie 60/234.038, presentada el 20 de septiembre de 2000, describe nuevos compuestos de imidazol que tienen actividad antagonista H₃, así como doble H₁ y H₃. Los compuestos descritos en este documento tienen una fórmula general en la que un imidazol está unido a un resto tricíclico a través de un resto o restos intermedios, siendo dicho resto o restos intermedios todos restos acíclicos.

60 La solicitud de patente provisional en trámite de n° de serie 60/234.053, presentada el 20 de septiembre de 2000, describe nuevos compuestos de imidazol que tienen actividad antagonista H₃, así como doble H₁ y H₃. Los compuestos descritos en este documento tienen una fórmula general en la que un imidazol está unido a un resto tricíclico a través de un resto o restos intermedios, siendo al menos uno de dicho resto o restos intermedios un resto cíclico.

ES 2 313 985 T3

Será una contribución bien recibida en la técnica tener nuevos compuestos de imidazol sustituidos.

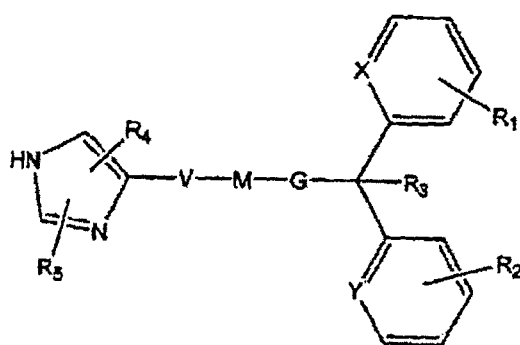
Sería útil tener la misma entidad química que muestre actividad de receptor H_3 , así como actividad doble frente a receptores tanto H_1 como H_3 .

Sería útil tener nuevos imidazoles sustituidos que muestren actividad de receptor H_3 , así como actividad doble frente a receptores tanto H_1 como H_3 .

Esta invención proporciona justo dicha contribución proporcionando nuevos compuestos de imidazol sustituidos que tienen doble actividad antagonista H_1 y H_3 .

Sumario de la invención

En una realización, esta invención proporciona nuevos compuestos de imidazol sustituidos que tienen actividad antagonista H_3 , así como actividad doble antagonista H_1 y H_3 . Los compuestos de la invención son imidazoles sustituidos en los que el imidazol está unido a dos restos cíclicos a través de un resto o restos intermedios, siendo dicho resto o restos intermedios todos acíclicos. Los compuestos tienen la estructura general que se muestra en la Fórmula I, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, así como sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:

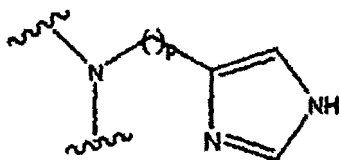


Fórmula I

en la que

G se selecciona del grupo que consiste en alquileo C_1-C_6 , $-CH_2-C(=CH_2)-$ o un enlace;

M es un resto seleccionado del grupo que consiste en $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-C(=NR^7)-NR^6-$, $-NR^6-C(=NR^7)-$, $-NR^6-C(O)-NR^6-$, $-NR^6-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NR^6-$, $-NR^6-C(O)-$, $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})-$, $-O-$, $-N(\text{alquilo inferior})-C(O)-$, $-N^+R^6R^6-$, y



p es 1-6;

V es alquileo C_1-C_6 o $-CH_2-C(=CH_2)-$;

X e Y pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en N, CH, o N-óxido, con la condición de que al menos uno de X e Y sea N o N-óxido;

R^1 y R^2 pueden ser cada uno 1-4 y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, polihaloalquilo inferior, $-OH$, $-N(R^6)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^6$ y $NR^6-C(O)-R^7$ (en el que R^7 no es $-OH$ ni $-CN$);

ES 2 313 985 T3

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, polihaloalquilo inferior y un enlace que forma un doble enlace con el resto G cuando G es alquileo C₁-C₆;

5 R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y polihaloalquilo inferior;

R⁶ y R⁸ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, alquilarilo, polihaloalquilo inferior, fenilo sustituido o no sustituido; y bencilo sustituido o no sustituido;

10 R⁷ se selecciona de H, OH, alcoxi, ciano, fenilo, fenilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido;

con la condición de que cuando G es un enlace y cuando M es -O-C(O)-NR⁶, entonces uno de X e Y es N; y con la condición adicional de que cuando R³ es -OH o alcoxilo y G es un enlace, entonces M # O o NR⁶.

15 Cuando se usan en este documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

alquilo inferior (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi inferior) -representa una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4; los alquileños dentro de la definición de G y V pueden incluir restos tales como etileno, butilenos, -CH₂-CH(CH₃)- y similares;

20 arilo -representa un grupo carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y tienen al menos un anillo bencenoide, estando todos los átomos de carbono aromático sustituibles disponibles del grupo carbocíclico destinados a posibles puntos de unión. Los grupos arilo preferidos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo e indanilo y, especialmente, fenilo y fenilo sustituido;

25 aralquilo -representa un resto que contiene un grupo arilo unido al grupo principal a través de un alquilo inferior intermedio;

30 alquilarilo -representa un resto que contiene un alquilo inferior unido al grupo principal a través de un grupo arilo intermedio;

cicloalquilo -representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6, opcionalmente sustituido.

35 heterocíclico -representa, además de los grupos heteroarilo definidos a continuación, grupos orgánicos cíclicos saturados e insaturados que tienen al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura de anillo carbocíclico que consiste en un anillo o dos anillos fusionados, en los que cada anillo es de 5, 6 ó 7 miembros y puede o no tener dobles enlaces que carezcan de electrones pi deslocalizados, teniendo la estructura de anillo de 2 a 8, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- ó 3-piperidinilo, 2- ó 3-piperazinilo, 2- ó 3-morfolinilo o 2 ó 3-tiomorfolinilo;

40 halógeno -representa flúor, cloro, bromo y yodo;

45 heteroarilo -representa un grupo orgánico cíclico que tiene al menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura de anillo carbocíclico y tiene un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar un carácter aromático, teniendo el grupo heterocíclico aromático de 2 a 14, preferiblemente 4 ó 5 átomos de carbono, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2- ó 4-imidazolilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo o 3- ó 4-piridazinilo, etc. Los grupos heteroarilo preferidos son 2-, 3- y 4-piridilo; dichos grupos heteroarilo también pueden estar opcionalmente sustituidos.

50 El término "sustituido", a menos que se defina otra cosa, se refiere a una sustitución químicamente adecuada con restos tales como, por ejemplo, alquilo, alcoxi, -CF₃, halógeno o arilo.

55 También se incluyen en la invención tautómeros, enantiómeros y otros isómeros ópticos de compuestos de Fórmula I, así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una característica adicional de la invención son composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de Fórmula I (o su sal, solvato o isómeros) junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 La invención también proporciona métodos para preparar compuestos de Fórmula I. Los compuestos pueden usarse en métodos para tratar enfermedades tales como, por ejemplo, inflamación, alergia, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular o alteraciones del sistema nervioso central, así como respuestas de las vías respiratorias (por ejemplo, de las vías respiratorias superiores) inducidas por alergia, descongestión y obesidad. Los métodos para tratar comprenden administrar a un paciente mamífero (incluyendo seres humanos y animales) que padece dicha enfermedad o enfermedades una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de imidazol de Fórmula I:

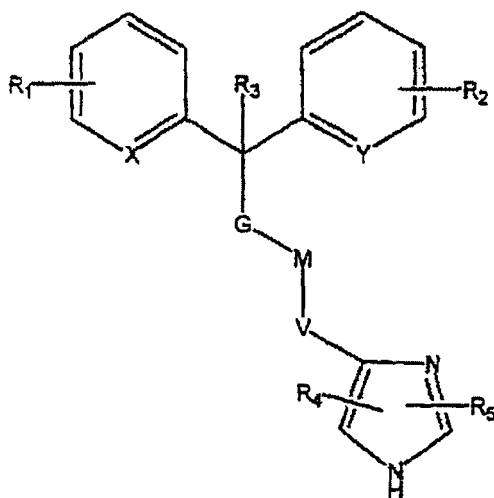
5

10

15

20

25



Fórmula I

en la que los diversos símbolos son como se han definido anteriormente. Se enumeran a continuación compuestos representativos de la invención que presentan una actividad antagonista H₃ excelente.

30

35

40

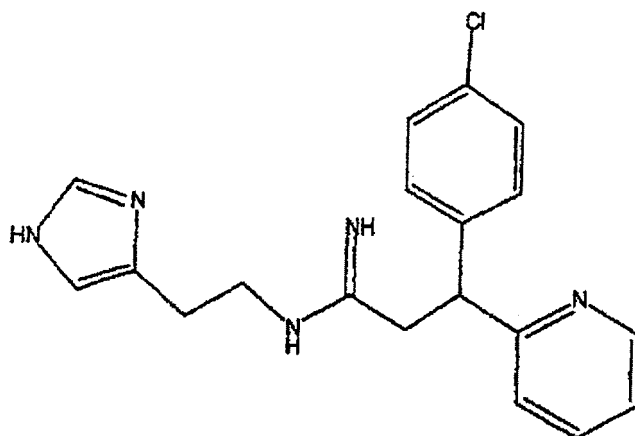
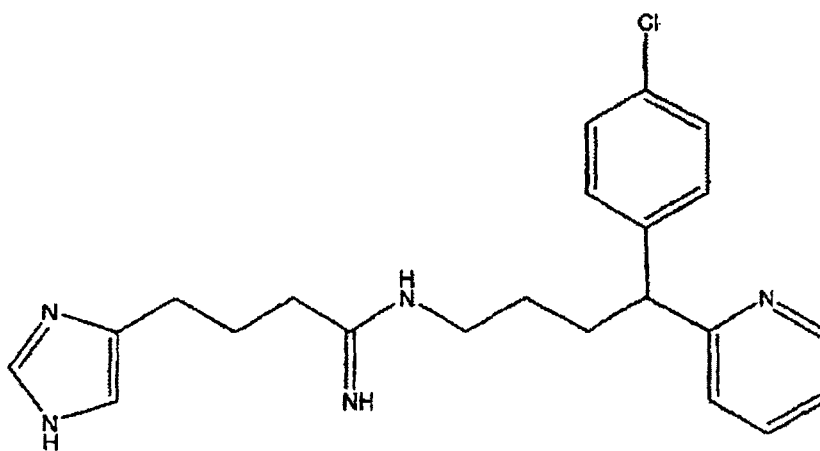
45

50

55

60

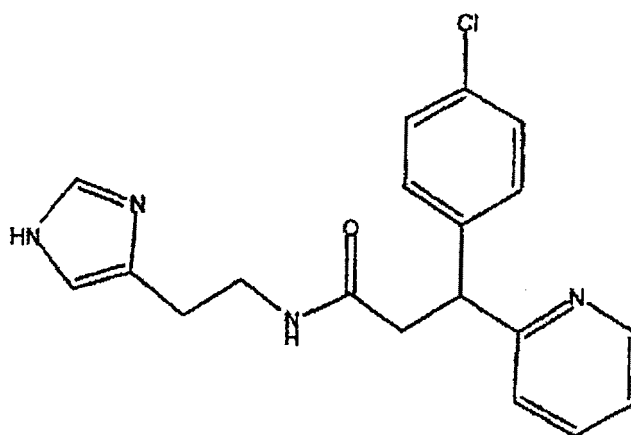
65



5

10

15

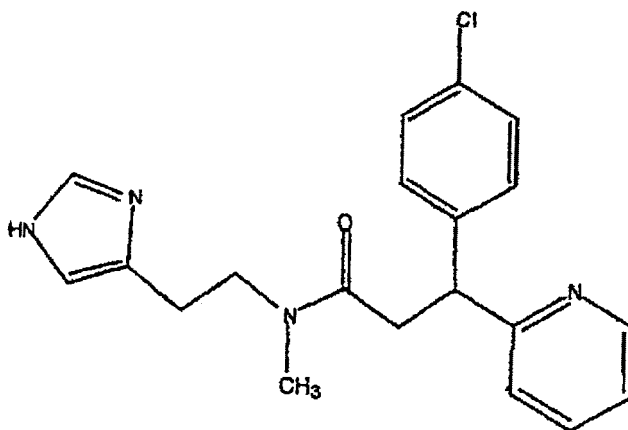


20

25

30

35

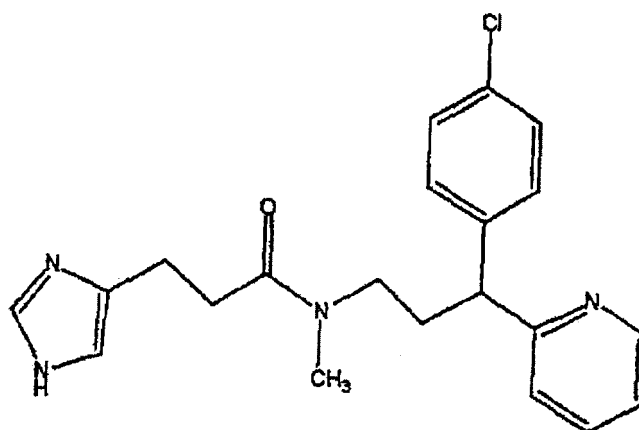


40

45

50

55



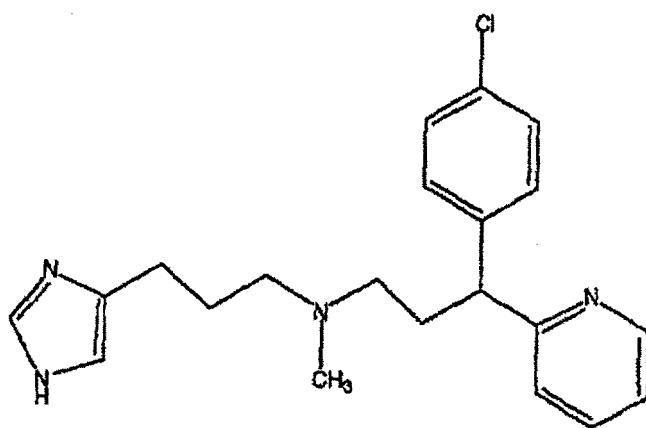
60

65

5

10

15



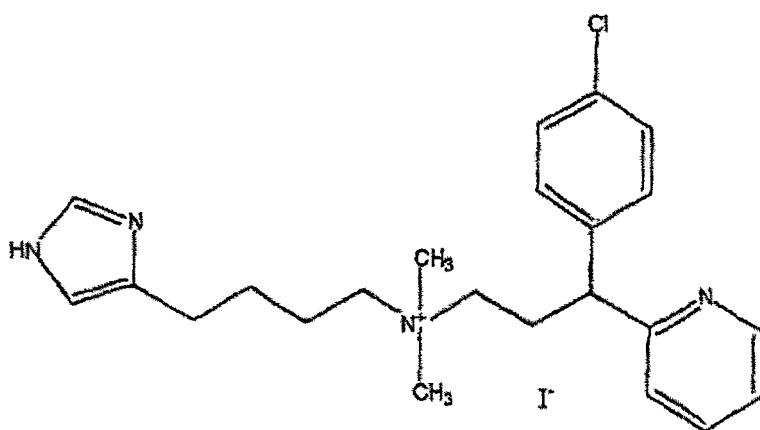
20

25

30

35

40

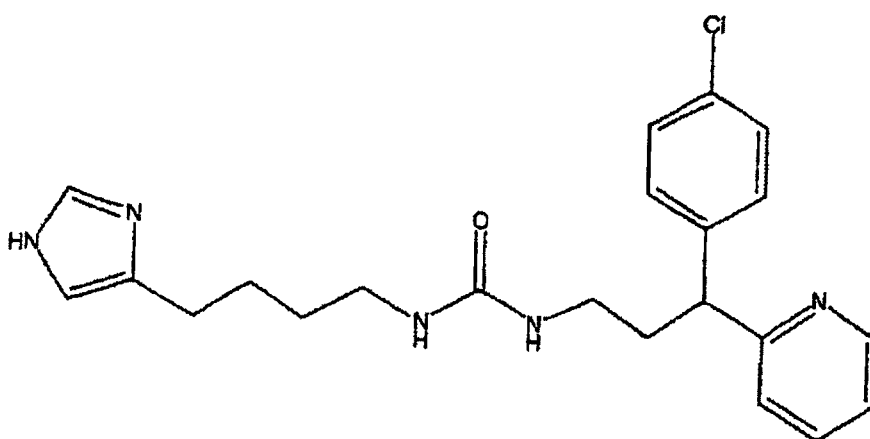


45

50

55

60



65

5

10

15

20

25

30

35

40

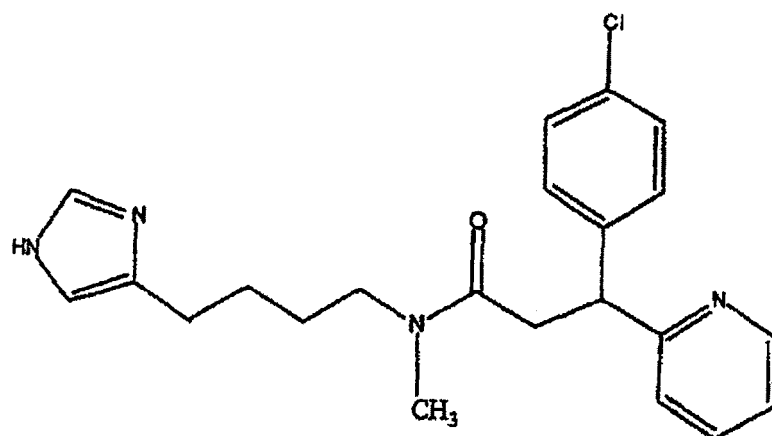
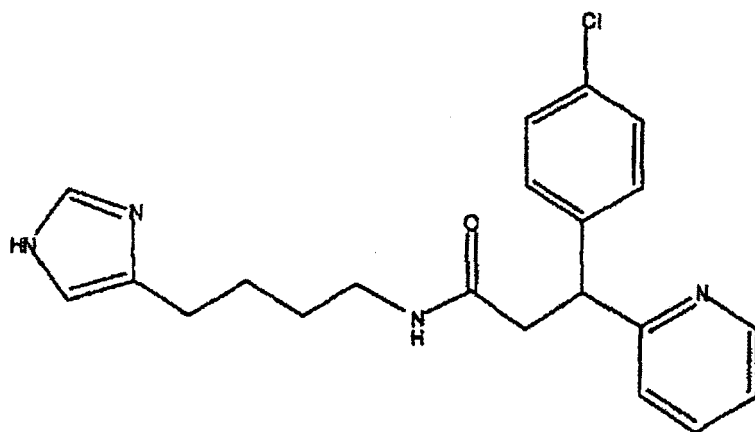
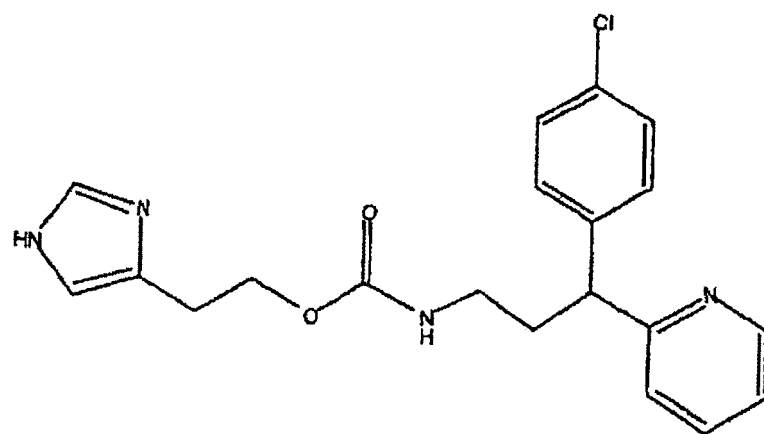
45

50

55

60

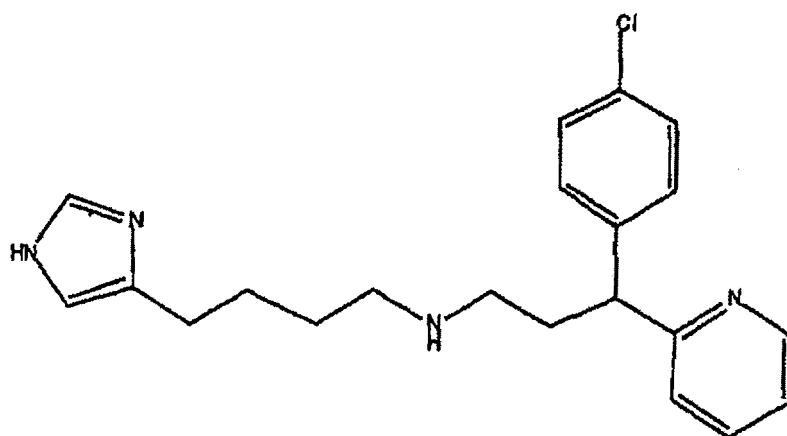
65



5

10

15

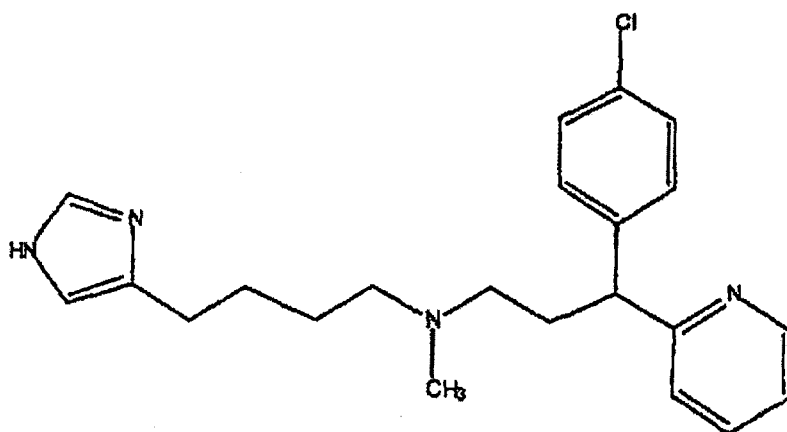


20

25

30

35

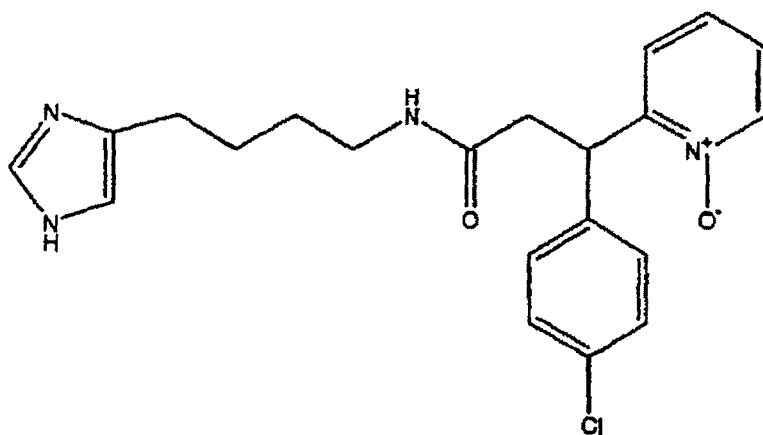


40

45

50

55



60

65

ES 2 313 985 T3

Algunos ejemplos de compuestos que presentan actividad tanto H₁ como H₃ (o doble) incluyen:

5

10

15

20

25

30

35

40

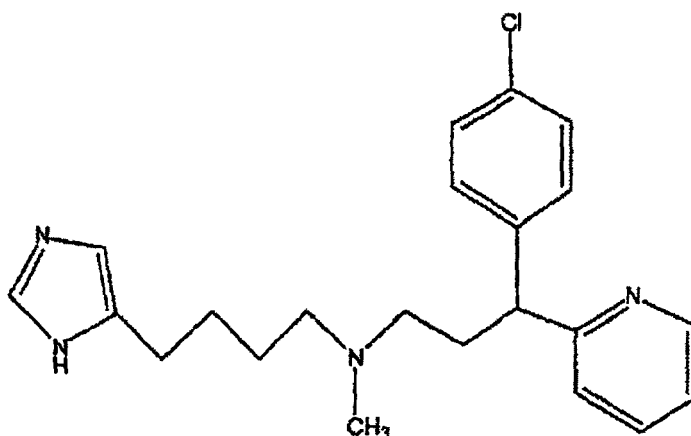
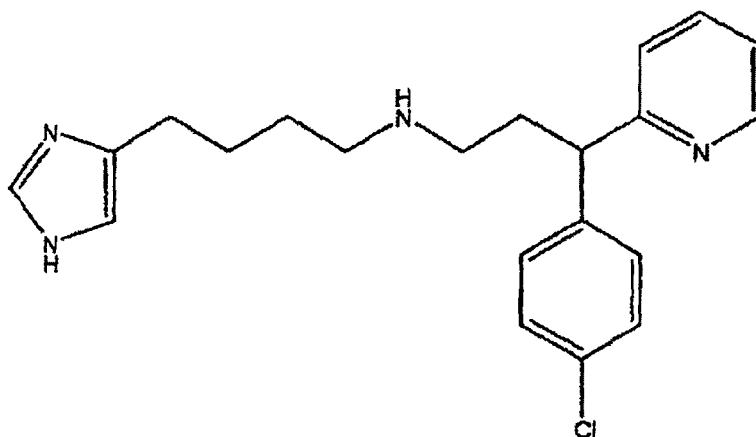
45

50

55

60

65



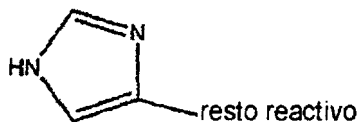
Los compuestos de la invención son básicos y forman sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Son ejemplos de ácidos adecuados para dicha formación de sales ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílico bien conocidos por los especialistas en la técnica. Las sales se preparan por contacto de la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la forma convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse por tratamiento de la sal con una solución básica acuosa diluida adecuada, tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio acuoso diluido. Las formas de base libre se diferencian algo de sus formas de sal correspondientes en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales son de otro modo equivalentes a sus formas de base libre correspondientes para los fines de esta invención.

Dependiendo de los sustituyentes de los compuestos de la invención, se puede ser capaz de formar sales con bases también. Por lo tanto, por ejemplo, si existen sustituyentes de ácido carboxílico en la molécula, pueden formarse sales con bases inorgánicas así como orgánicas tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilonio y similares.

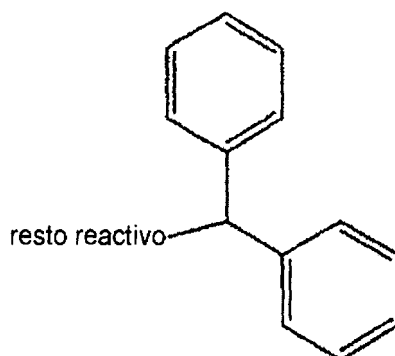
Como se ha indicado anteriormente, la invención incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos también. Por lo tanto, como sabe un especialista en la técnica, pueden existir ciertos compuestos de imidazol en formas tautoméricas. Se contempla que dichas variaciones están dentro del alcance de la invención.

ES 2 313 985 T3

Otra realización de la invención describe un método de preparación de los imidazoles sustituidos descritos anteriormente. Los compuestos pueden prepararse por varios procesos bien conocidos en la técnica. En un método, la parte imidazol (denominada “el componente a la izquierda” en este documento con el fin de simplificar; véase el ejemplo a continuación):



y la parte diarilo (denominado “el componente a la derecha” en este documento con el fin de simplificar; véase el ejemplo a continuación);



pueden prepararse por separado. El componente a la izquierda y el componente a la derecha pueden contener restos reactivos unidos a los mismos; estos restos reactivos en los dos componentes son adecuados para reaccionar entre sí en las condiciones de reacción apropiadas. Por lo tanto, por ejemplo, el componente a la izquierda puede contener un ácido carboxílico y el componente a la derecha puede tener un extremo amina. En condiciones de reacción apropiadas, los dos componentes pueden reaccionar entre sí, por lo que se obtiene un imidazol que contiene un resto diaril alquilo unido a través de una cadena amida extendida. Pueden prepararse de forma similar otros imidazoles sustituidos.

El aislamiento del compuesto en diversas fases de la reacción puede conseguirse mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, filtración, evaporación de disolvente y similares. La purificación del producto, intermedio y similares también puede realizarse por técnicas convencionales tales como recristalización, destilación, sublimación, cromatografía, conversión en un derivado adecuado que puede recristalizarse y convertirse de nuevo en el compuesto de partida y similares. Dichas técnicas se conocen bien por los especialistas en la técnica.

Los compuestos preparados de este modo pueden analizarse para determinar su composición y pureza, así como caracterizarse mediante técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopía de masas y espectro IR.

Los compuestos de la invención pueden evaluarse fácilmente para determinar la actividad en receptores tanto H_1 como H_3 por métodos conocidos, tales como, por ejemplo, E. A. Brown *et al*, British J. Pharm., (1986) Vol. 80, 569. La actividad de H_3 puede determinarse mediante, por ejemplo, el ensayo de membrana de cerebro de cobaya y el ensayo de contracción neuronal del íleon de cobaya, describiéndose ambos en la patente de Estados Unidos 5.352.707. Otro ensayo útil para la actividad H_3 utiliza membranas de cerebro de rata y se describe por West *et al.*, (“Identification of Two H_3 -Histamine Receptor Subtypes”, Molecular Pharmacology, (1996), Vol. 33, 610-613. Se descubrió que varios de los presentes compuestos tenían actividad antagonista H_1 y H_3 elevada, que se analiza más en la sección de Ejemplos a continuación.

En otra realización, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los imidazoles de la invención descritos anteriormente como un ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas comprenden generalmente además un soporte diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable (denominados en conjunto en este documento materiales vehículo). Debido a su actividad antagonista H_1 y H_3 , dichas composiciones farmacéuticas poseen utilidad en el tratamiento de la alergia, inflamación, congestión nasal, hipertensión, glaucoma, trastornos del sueño, estados de hipermotilidad del tracto gastrointestinal e hiperactividad del sistema nervioso central, Alzheimer, esquizofrenia, migrañas, obesidad y enfermedades similares.

En otra realización más, la presente invención describe métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de imidazol de la invención como un ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención, los ingredientes activos se administrarán típicamente junto con materiales vehículo adecuados convenientemente seleccionados con respecto a la forma deseada de administración, es decir, com-

ES 2 313 985 T3

primidos, cápsulas (ya sean rellenas de sólido, rellenas de semisólido o rellenas de líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y de acuerdo con prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente farmacológico activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte oral no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% de la composición de la invención.

Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes que pueden mencionarse para el uso en estas formas de dosificación, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. También pueden incluirse agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes cuando sea apropiado. Algunos de los términos señalados anteriormente, en concreto disgregantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se analizan con más detalle a continuación.

Además, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la velocidad de liberación controlada de uno o más de cualquiera de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antihistamínica y similares. Las formas de dosificación adecuadas para liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de velocidades de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y apaciguantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tales como manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en la misma por agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar y de este modo solidifica.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, justo antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como son convencionales en la técnica para este fin.

Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse generalmente de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos y, típicamente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, sexo, peso del paciente y la gravedad de la afección que se trate. Dichas técnicas se conocen bien por los especialistas en la técnica.

Generalmente, la forma de dosificación oral para seres humanos que contienen los ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día. La cantidad y frecuencia de la administración se regulará de acuerdo con el juicio del médico adjunto. Un régimen de dosificación diaria recomendado en general para administración oral puede variar de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos por día en dosis únicas o divididas.

El término cápsula se refiere a un recipiente o recinto especial hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón para retener o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Típicamente las cápsulas de cubierta dura están hechas de mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso de

ES 2 313 985 T3

resistencia de gel relativamente elevada. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades decolorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

5 El término comprimido se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

Los geles orales se refieren a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

10 Los polvos para constitución se refieren a mezclas en polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o jugos.

15 El término diluyente se refiere a sustancias que habitualmente componen la porción principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75%, más preferiblemente de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 60%.

20 El término disgregantes se refiere a materiales añadidos a la composición para ayudar a romperla (disgregarla) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados “solubles en agua fría” tales como carboximetil almidón de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como goma de algarrobilla, karaya, goma guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 10% en peso.

30 El término aglutinantes se refiere a sustancias que unen o “pegan” polvos entre sí y los hacen cohesivos por formación de gránulos, sirviendo de este modo como el “adhesivo” en la formulación. Los aglutinantes añaden resistencia cohesiva ya disponible en el diluyente o agente formador de masa. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como goma arábica, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio y calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20% en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 10% en peso, aún más preferiblemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 6% en peso.

40 El término lubricante se refiere a una sustancia añadida a la forma de dosificación para permitir que los comprimidos, gránulos, etc., después de que se hayan comprimido, se liberen del molde o troquel por reducción de la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de potasio; ácido esteárico, ceras de elevado punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d’l-leucina. Habitualmente se añaden lubricantes en la última etapa antes de la compresión, puesto que deben estar presentes en la superficie de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante a la composición puede variar de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2% en peso, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,3 a aproximadamente el 1,5% en peso.

55 Los emolientes son materiales que previenen el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de granulaciones, de tal modo que el flujo sea suave y uniforme. Los emolientes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de emoliente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de la composición total, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2% en peso.

60 Los agentes colorantes son excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de uso alimentario y colorantes de uso alimentario adsorbidos sobre un adsorbente adecuado, tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1%.

65 El término biodisponibilidad se refiere a la velocidad y al grado en el que el ingrediente farmacológico activo o resto terapéutico se absorbe hacia la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada en comparación con un patrón o control.

Se conocen métodos convencionales para preparar comprimidos. Dichos métodos incluyen métodos secos tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación o métodos húmedos u otros pro-

ES 2 313 985 T3

cedimientos especiales. También son bien conocidos métodos convencionales para preparar otras formas para la administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares.

Otra realización de la invención describe el uso de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, alergia, inflamación, congestión nasal, hipertensión, glaucoma, trastornos del sueño, estados de hipermotilidad del tracto gastrointestinal, hiperactividad del sistema nervioso central, Alzheimer, esquizofrenia, migrañas, obesidad y similares. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención a un paciente mamífero que tiene dicha enfermedad o enfermedades y necesite dicho tratamiento.

Los especialistas en la técnica comprenderán que la expresión “vías respiratorias superiores” se refiere al sistema respiratorio superior, es decir, a la nariz, garganta y estructuras asociadas.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Son para fines ilustrativos solamente; el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ningún modo por los mismos.

Ejemplos

A menos que se indique otra cosa, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados en los Ejemplos a continuación:

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DBN = 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

DCC = dicitclohexilcarbodiimida

Dibla-H = hidruro de diisobutilaluminio

LAH = hidruro de litio y aluminio

NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio

NaBH₄ = borohidruro de sodio

NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio

LDA = diisopropilamida de litio

p-TsOH = ácido p-toluenosulfónico

m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico

TMAD = N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida

CSA = ácido canforsulfónico

NaHMDS = hexametil disililazida sódica

HRMS = Espectrometría de masas de alta resolución

HPLC = Cromatografía líquida de alto rendimiento

LRMS = Espectrometría de masas de baja resolución

nM = nanomolar

K_i = Constante de disociación para el complejo sustrato/receptor

pA₂ = -logCE₅₀, como se define por J. Hey. Eur. J. Pharmacol., (1995), Vol. 294, 329-335.

Cl/mmol = Curie/mmol (una media de actividad específica)

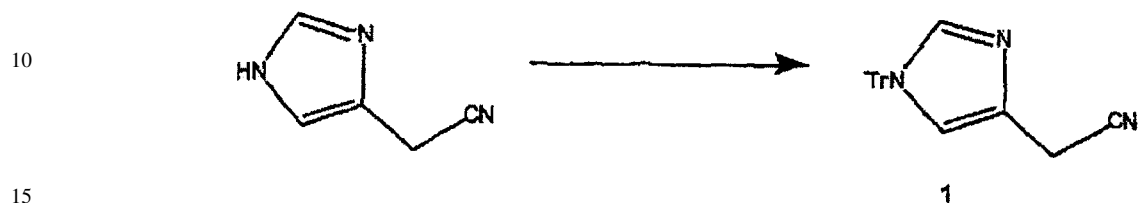
Tr = Trifenilmetilo

Tris = Tris(hidroximetil)aminometano.

Ejemplo 1

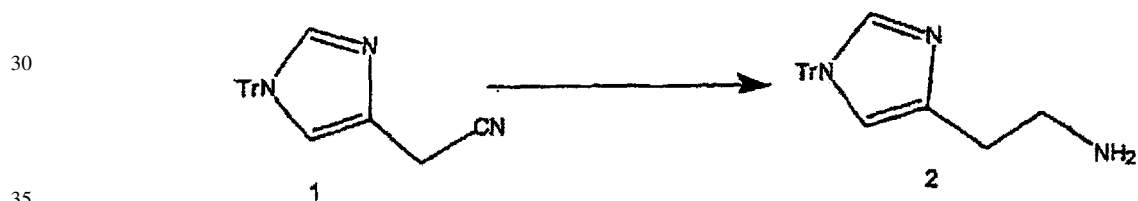
Preparación del compuesto 2

5 (i) Preparación del compuesto 1



20 A una solución de 4-cianometilimidazol disponible en el mercado (Sigma Chemicals, St. Louis, Missouri) (27 g) en DMF (450 ml), bajo argón y a temperatura ambiente se añadió trifenilmetilcloruro (73,9 g) y después trietilamina (52 ml). Después de agitación durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (1,5 l). El precipitado blanco denso se recogió por filtración, después se disolvió en acetonitrilo caliente (500 ml) tratado con carbono activado (DARCO) y se filtró. El filtrado se enfrió sobre agua helada y se obtuvo el producto deseado (1) (64 g) como un sólido cristalino blanco.

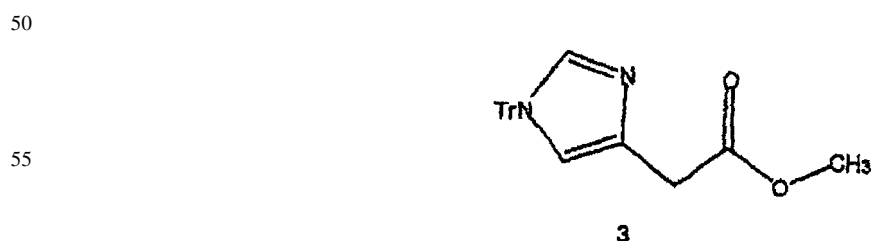
25 (ii) Preparación del compuesto 2



40 Una solución de compuesto (1) (5 g) en CH₃OH (200 ml) se trató con CoCl₂·6H₂O (6,8 g), todo al mismo tiempo, seguido de la adición en porciones de NaBH₄ (5,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La TLC (CH₃OH saturado con NH₃ al 10% en CH₂Cl₂; R_f del producto = 0,6) indicaba la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el CH₃OH y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se filtraron a través de Celite y se concentraron para dar un producto bruto. La purificación sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice, con elución con CH₃OH saturado con NH₃ al 10% en CH₂Cl₂, proporcionaba el compuesto del título (2) (1,2 g) como un sólido marrón claro.

45 Ejemplo 2

Preparación del compuesto 3



60 Se esterificó clorhidrato del ácido 4-imidazolacético disponible en el mercado (Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin) de acuerdo con procedimientos convencionales, seguido de tritilación de una forma similar a la descrita para la preparación del compuesto (1), para dar el compuesto (3).

65

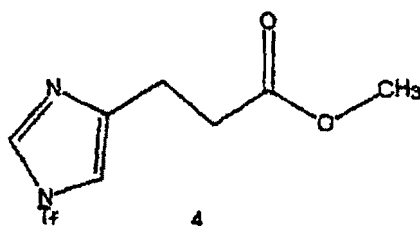
ES 2 313 985 T3

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 4

5

10



15

El compuesto de la bibliografía, éster metílico del ácido 3-(1(3H)-imidazol-4-il)propiónico (Clitherow *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1996), 833-838) se tritiló como en el Ejemplo 1(i) anterior para dar el compuesto (4).

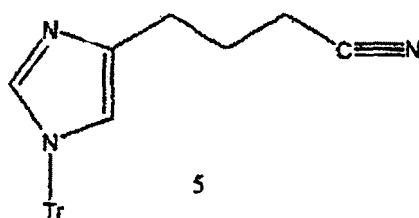
Ejemplo 4

20

Preparación del compuesto 5

25

30



Éste se preparó de acuerdo con la siguiente referencia bibliográfica: Stark, H.; Huels, A.; Ligneau, X.; Arrang, J. M.; Schwartz, J. C.; Schunack, W.; Pharmazie; EN; 52 (7) (1997) 495-500.

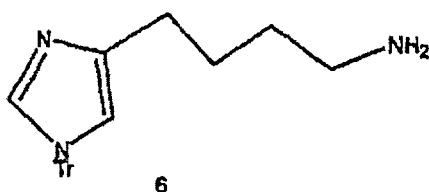
35

Ejemplo 5

Preparación del compuesto 6

40

45



El compuesto 6 se preparó de acuerdo con R. Wolin *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 2157-2162.

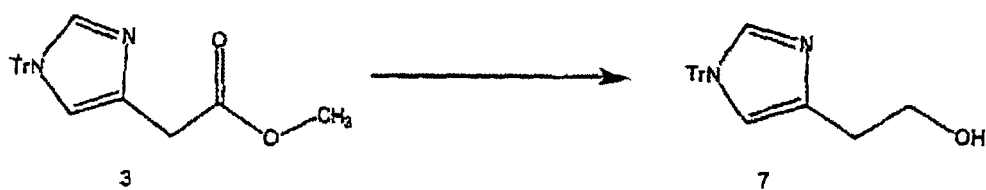
50

Ejemplo 6

Preparación del compuesto 7

55

60



El producto del Ejemplo 2 se redujo con LAH mediante procedimientos convencionales para dar el compuesto alcohol (7).

65

Ejemplo 7

Preparación del compuesto 11

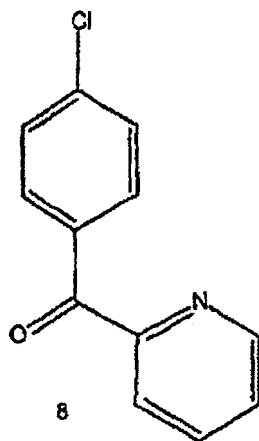
5 (i) Preparación del compuesto 8

10

15

20

25



Se trató 4-bromoclorobenceno disponible en el mercado con n-butilitio para generar el anión litio, seguido de la adición de 2-cianopiridina (de Aldrich Chemicals). El tratamiento acuoso proporcionó la diarilcetona (8) deseada.

30

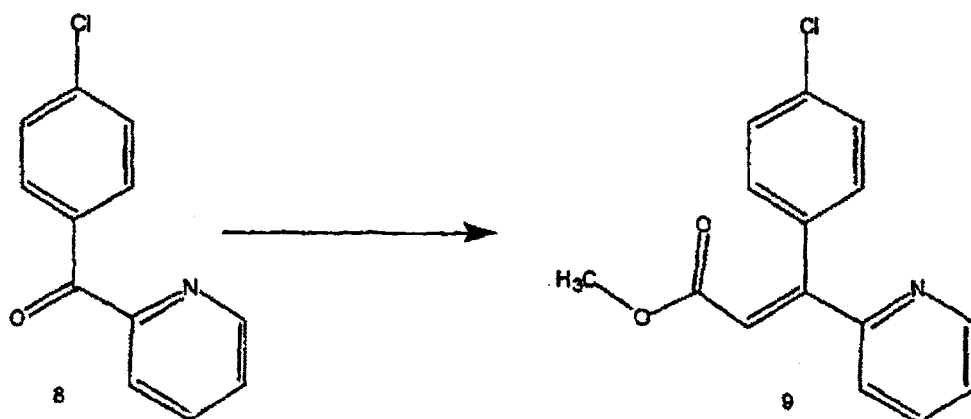
(ii) Preparación del compuesto 9

35

40

45

50



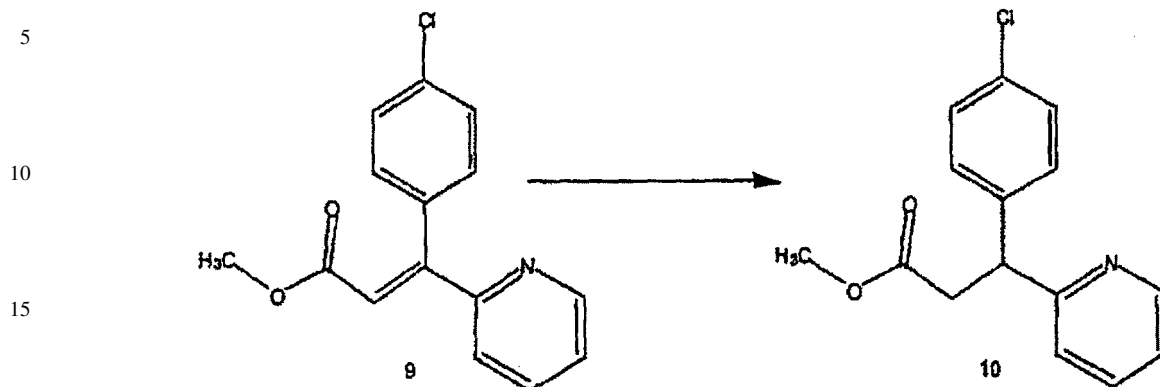
55

60

65

A una solución de NaHMDS (39,4 ml, 1 M en THF) a 0°C se añadió gota a gota durante 10 min trimetilfosfonacetato puro (6,1 ml). La reacción se agitó durante 20 min a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Una solución de la cetona (8) (7,8 g) en THF (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se calentó a 40°C y se agitó durante 2 h. La TLC (acetato de etilo al 30% en hexano: R_f del producto = 0,5 y 0,3) indicaba la finalización de la reacción. La reacción se interrumpió con agua (40 ml), se concentró y se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30-50% en hexano) para dar el producto (9) deseado como un sólido marrón claro (9 g de rendimiento total: 4,5 g de cada para los isómeros E y Z).

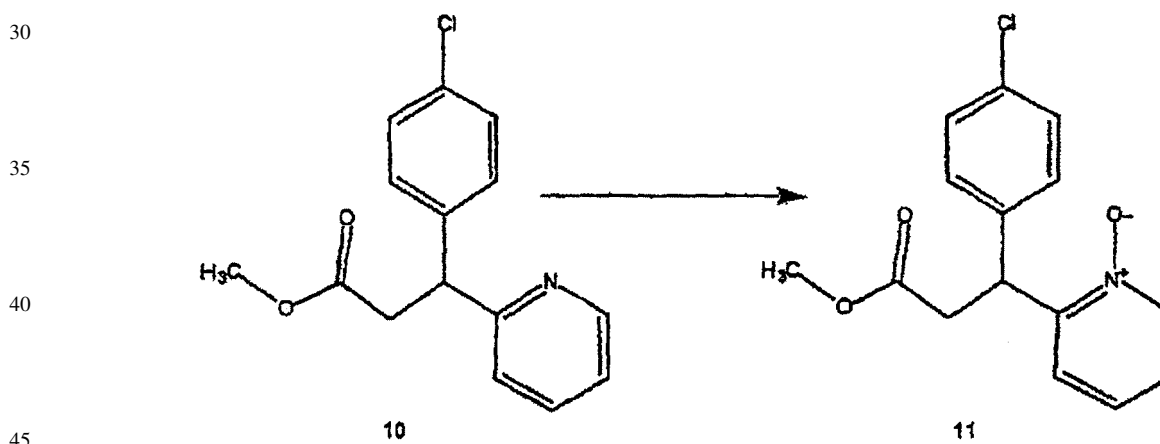
(iii) Preparación del compuesto 10



25

Una solución de compuesto (9) (4,4 g) en MeOH (60 ml) se trató con magnesio activado con ácido (0,8 g) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se interrumpió después con NH_4Cl acuoso saturado parcialmente concentrado, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 sólido. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó el producto (10) deseado (2 g) como un sólido blanco.

(iv) Preparación del compuesto 11



50

A una solución de ácido m-cloroperbenzoico ("m-CPBA", 1,9 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió lentamente compuesto (10) (1 g). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaHSO_3 acuoso (5%), NaHCO_3 acuoso y agua. Se secó sobre MgSO_4 sólido y se concentró. El compuesto del título se obtuvo de forma cuantitativa y se usó sin purificación adicional. TLC (CH_3OH al 10% en CH_2Cl_2); R_f del producto = 0,7.

55

60

65

Ejemplo 8

Preparación del compuesto 13

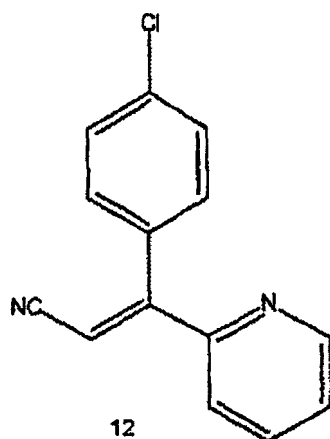
5 (i) Preparación del compuesto 12

10

15

20

25



30

35

A una suspensión lavada con pentano de NaH (0,72 g, suspensión al 60% en aceite mineral) en THF seco (30 ml) bajo argón y a 30°C se añadió dietil(cianometil)fosfonato puro (de Aldrich Chemicals) (3,17 g) durante 10 minutos. Era evidente un desprendimiento de gas hidrógeno y, después de aproximadamente 5 minutos, dio como resultado una solución transparente. Después de la agitación durante un total de 45 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de compuesto 8 (3 g) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se volvió rojo oscuro y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La TLC (isopropanol al 20% en hexano; R_f del producto = 0,5) indicaba la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y se lavó con NaOH acuoso al 10% y se secó sobre MgSO_4 . Una purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (isopropanol al 20% en hexano) proporcionaba el producto (12) deseado (3 g, rendimiento del 90%) como un polvo amarillo claro.

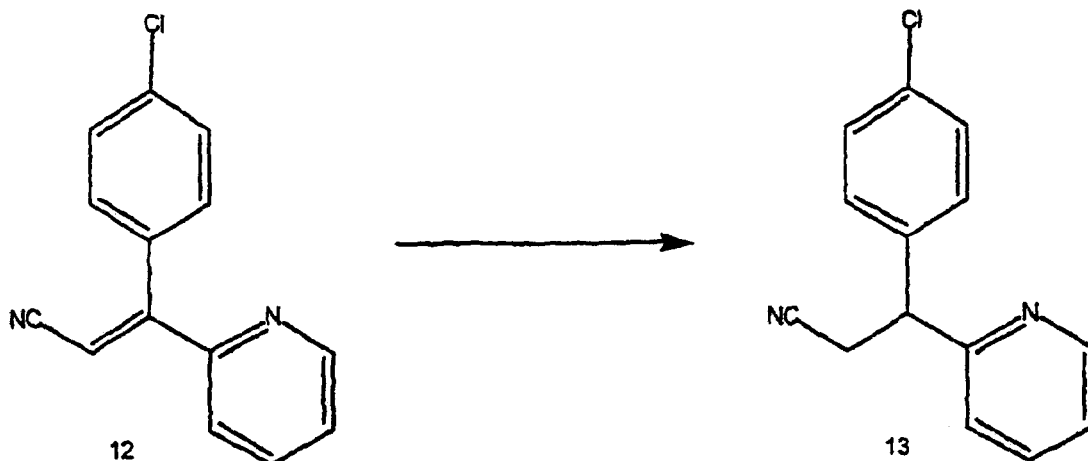
40 (ii) Preparación del compuesto 13

45

50

55

60



65

A una suspensión de (12) (3 g) en isopropanol seco (90 ml) a temperatura ambiente se añadió NaBH_4 sólido (4,72 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La reacción cambió de color durante este periodo de amarillo claro a de rojo-chocolate a rosa. Después, se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre agua y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se aisló y se secó con MgSO_4 . La concentración y la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (isopropanol al 20% en hexano) proporcionó el compuesto del título (13) (2,36 g, rendimiento al 78%) como un sólido rojo oscuro.

Ejemplo 9

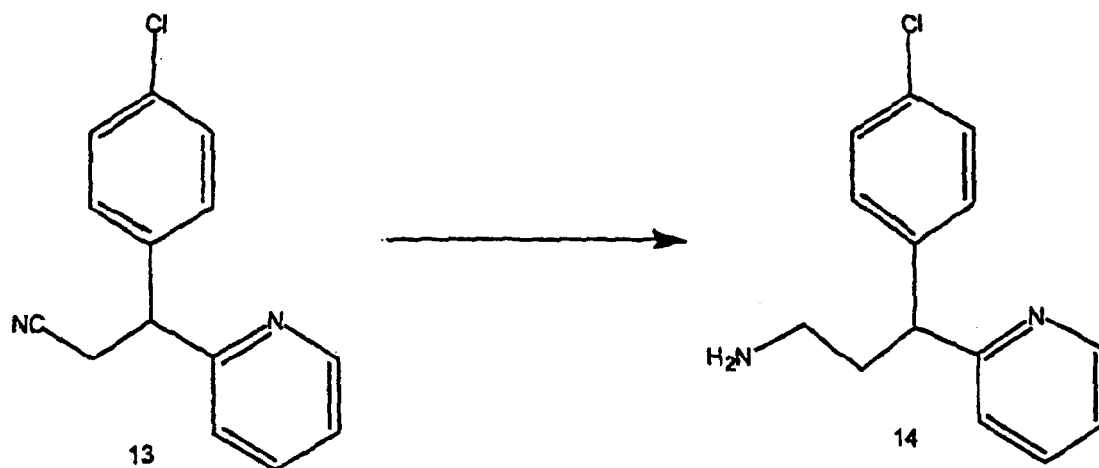
Preparación del compuesto 14

5

10

15

20



25

30

A LAH (21,4 ml, suspensión 1 M en éter) a 0°C y bajo argón se añadió gota a gota durante 5 min una solución de (13) (2,36 g) en THF seco (100 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se interrumpió sucesivamente con agua (1 ml), NaOH acuoso al 15% (1 ml), agua (3 ml) y después se filtró. El filtrado se secó con MgSO₄. La concentración y la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₃OH saturado con NH₃ al 10% en CH₂Cl₂; R_f del producto = 0,4) proporcionaron el compuesto del título (14) (0,87 g, rendimiento al 36%) como un aceite espeso marrón rojizo.

Ejemplo 10

35

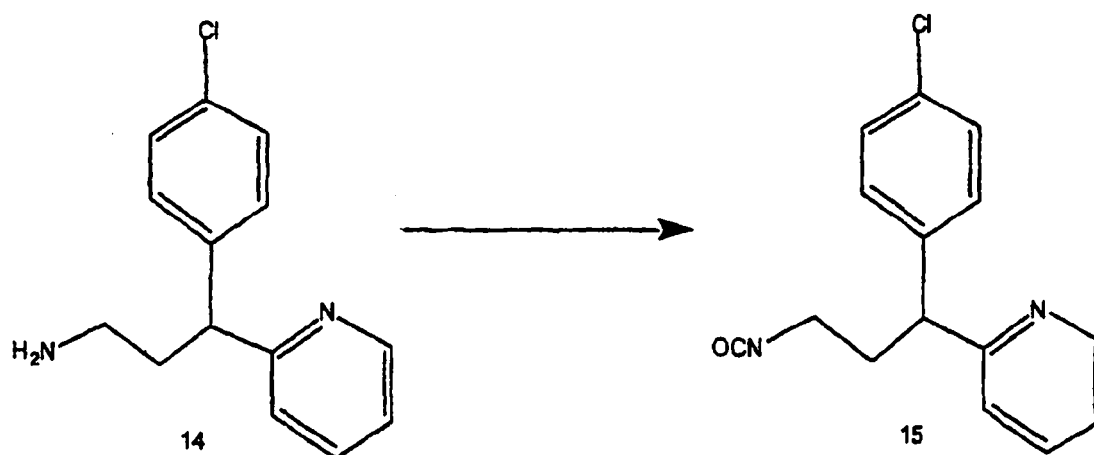
Preparación del compuesto 15

40

45

50

55



60

A una solución de trifosgeno (3,96 g) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se añadió en una porción (14) (3 g) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (5 ml) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Esta mezcla se filtró después a través de un papel de filtro y se concentró. Se obtuvo cuantitativamente un sólido azul oscuro del isocianato bruto y se usó en la siguiente reacción sin una purificación adicional.

65

Ejemplo 11

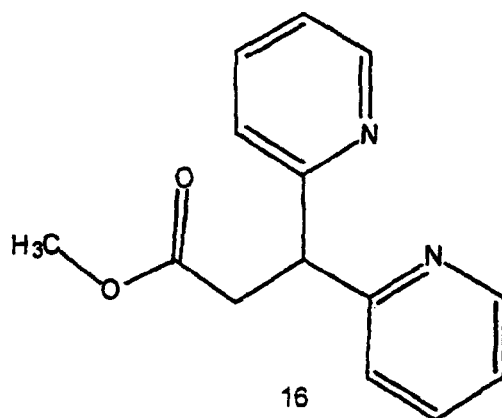
Preparación del compuesto 16

5

10

15

20



25

Se preparó compuesto (16) a partir de la di-2-piridilcetona disponible en el mercado (de Aldrich Chemicals), siguiendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 7 (iii).

Ejemplo 12

Preparación de compuesto 17

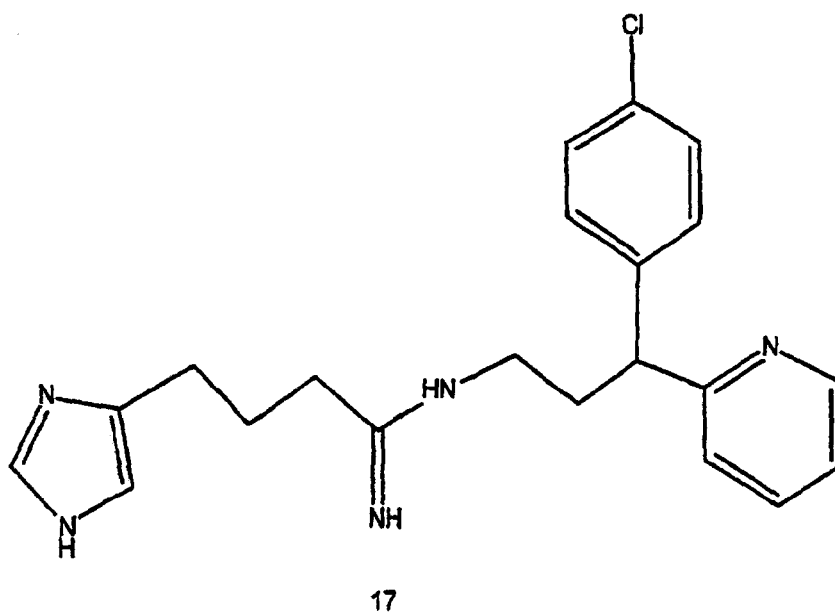
35

40

45

50

55



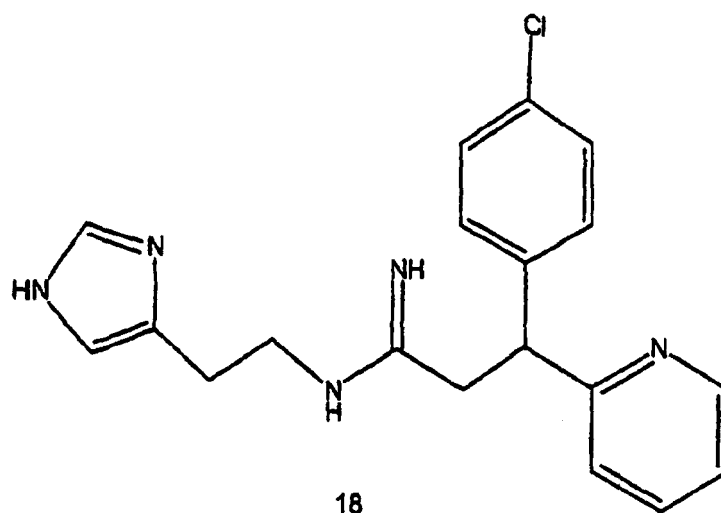
(i) A una solución de $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ (2,06 ml, 2 M en hexano) se añadió (14) (0,51 g) en tolueno seco (10 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitar la mezcla resultante durante aproximadamente 45 min a temperatura ambiente, se añadió nitrilo (5) (0,78 g) en tolueno seco (10 ml) gota a gota durante 5 minutos. Después, la reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante una noche. Después de agitar durante una noche a 100°C , la reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron unas pocas gotas de solución de Na_2SO_4 acuoso saturado hasta que se interrumpió el burbujeo de gas, después de lo cual se añadió Na_2SO_4 sólido. Después, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó en una columna ultrarrápida de gel de sílice, que se eluía con diisopropilamina: CH_3OH saturado con NH_3 : CH_2Cl_2 1:2:7. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró para eliminar cualquier gel de sílice disuelto, se volvió a concentrar y se volvió a disolver en tolueno y, después, se concentró para eliminar cualquier diisopropilamina restante.

ES 2 313 985 T3

(ii) Todo el producto del (i) anterior se disolvió en etanol (40 ml) y se trató con HCl acuoso 1 N (32 ml) a 60°C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio para eliminar todo el etanol y se diluyó con agua (20 ml). El precipitado se retiró por filtración y el filtrado acuoso se lavó dos veces con éter (20 ml). Después, la solución acuosa se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17) (0,68 g, rendimiento del 68% de (i)) como un sólido cristalino blanco; HRMS: $M + 1 = 382,1798, 382,1786$.

Ejemplo 13

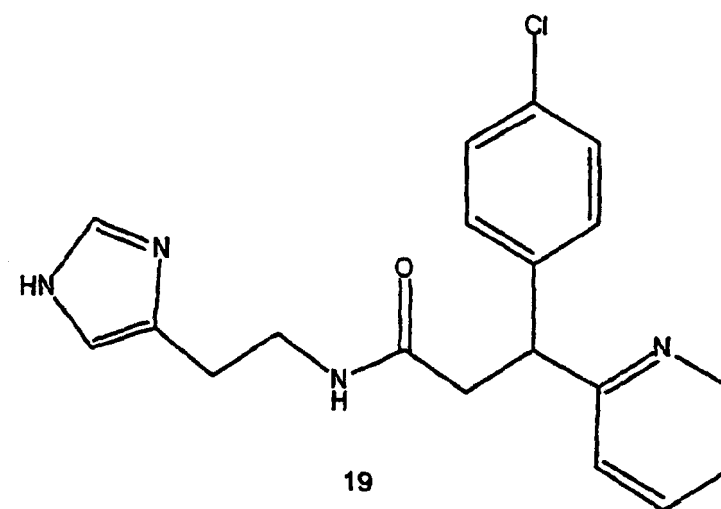
Preparación del compuesto 18



Los compuestos (2) y (13) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (18); HRMS : $M + 1 = 354,1485, 354,1490$.

Ejemplo 14

Preparación del compuesto 19



Los compuestos (2) y (10) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (19); HRMS : $M + 1 = 355,1326, 355,1317$.

Ejemplo 15

Preparación del compuesto 20

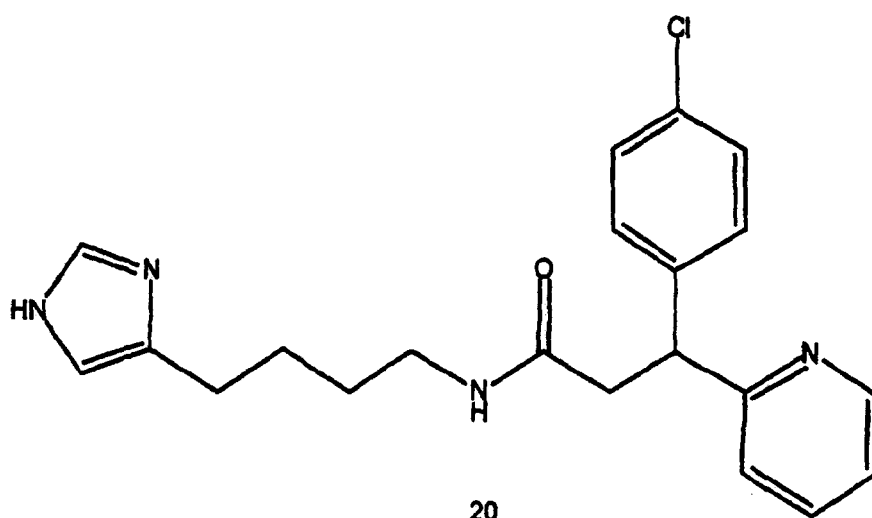
5

10

15

20

25



20

Los compuestos (6) y (10) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (20); HRMS : $M + 1 = 383,1639, 383,1637$.

30

Ejemplo de referencia 16

Preparación del compuesto 21

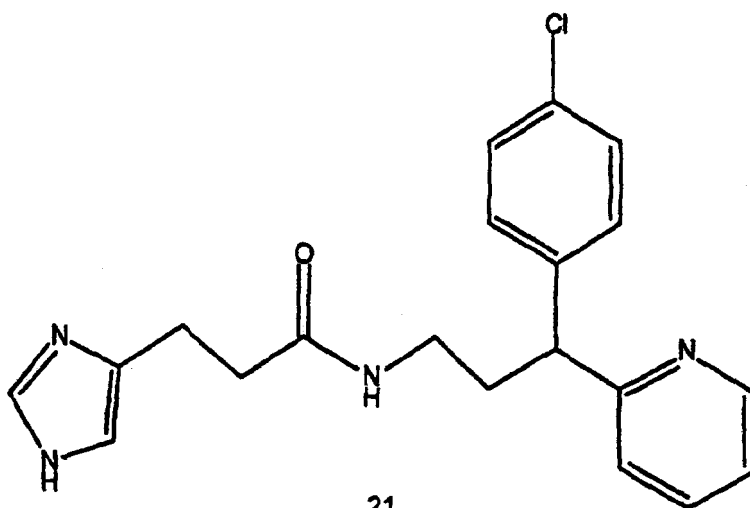
35

40

45

50

55



21

Los compuestos (4) y (14) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (21); HRMS : $M + 1 = 369,1482, 369,1483$.

60

65

Ejemplo 17

Preparación del compuesto 22

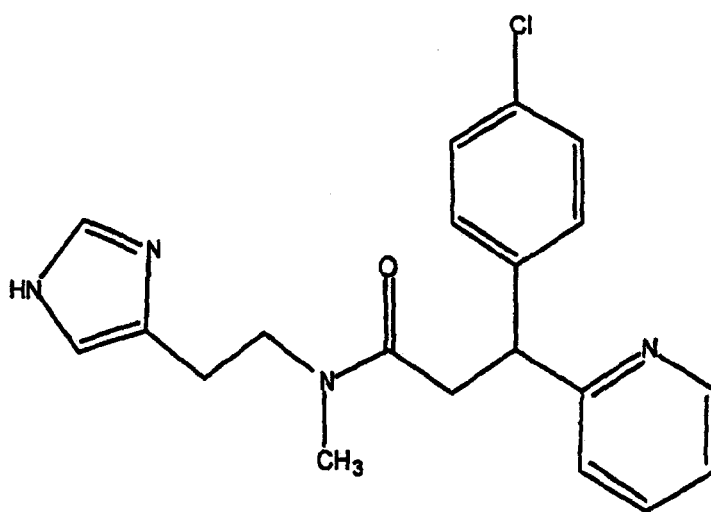
5

10

15

20

25

**22**

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 14 (200 mg) se disolvió en THF (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con NaH (27 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de agitar durante 30 min se añadió CH₃I (Aldrich) (95 mg). Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (acetato de etilo:dietilamina:hexano 16:1:3; R_f del producto = 0,4) para dar el producto protegido con tritilo (138 mg) como un sólido blanco. Este sólido se destritiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 (ii) para dar el compuesto del título (22) (HRMS : M + 1 = 369,1482, 369,1486).

35 Ejemplo de referencia 18

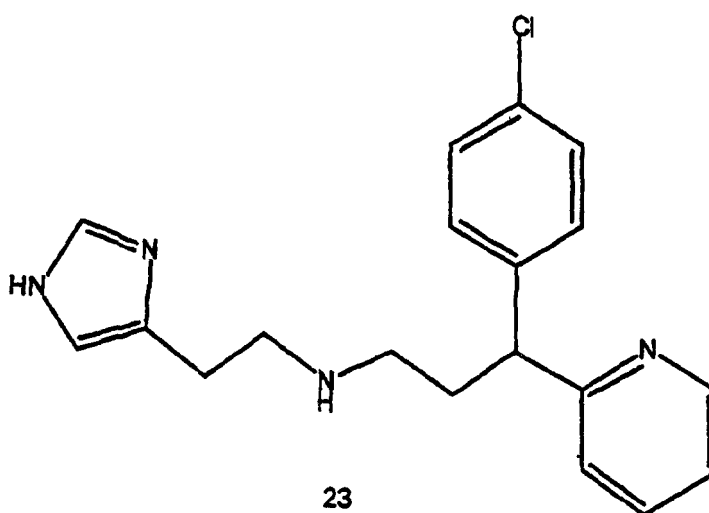
Preparación del compuesto 23

40

45

50

55

**23**

El intermedio protegido con tritilo del ejemplo 14 (145 mg) se disolvió en THF (15 ml) a temperatura ambiente y se trató con LAH (2,2 ml, 1 M en THF), se calentó a 40°C y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con éter (20 ml) y se interrumpió con Na₂SO₄ acuoso saturado hasta que cesó el desprendimiento de H₂, se secó sobre Na₂SO₄ sólido y se filtró. La concentración y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (CH₂Cl₂:CH₃OH:dietilamina 90:5:5 - CH₃OH al 100%) proporcionaba la amina deseada (64 mg) que después se destritiló siguiendo el mismo procedimiento del Ejemplo 12 (ii), para dar el compuesto del título (23) (HRMS: M + 1 = 341,1533, 341,1531).

65

Ejemplo 19

Preparación del compuesto 24

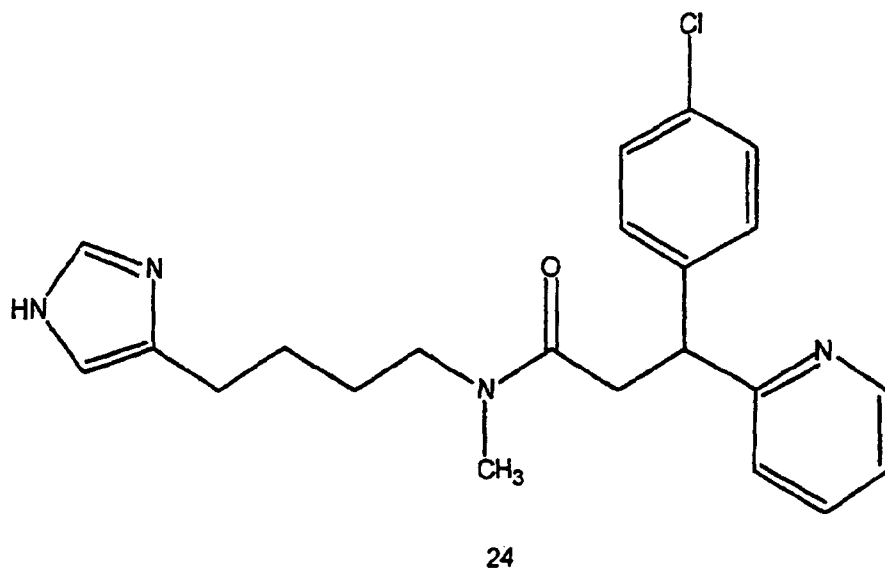
5

10

15

20

25



30

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 15 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (24) (HRMS: M + 1 = 397,1795, 397,1791).

Ejemplo 20

35

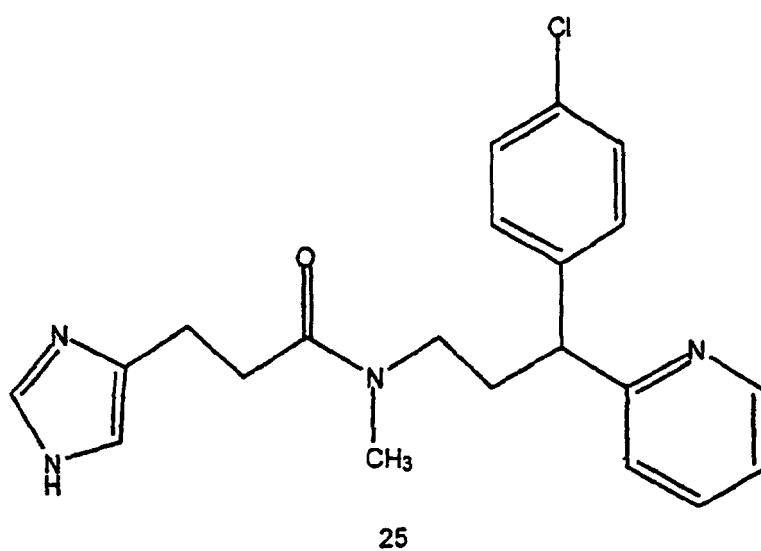
Preparación del compuesto 25

40

45

50

55



60

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 16 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 17 para dar el compuesto del título (25) (HRMS: M + 1 = 383,1639, 383,1633).

65

Ejemplo de referencia 21

Preparación del compuesto 26

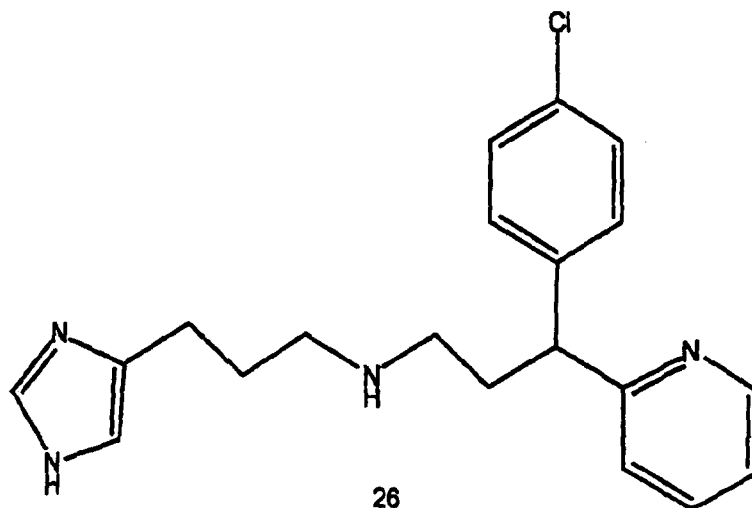
5

10

15

20

25



26

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 16 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (26) (HRMS: $M + 1 = 371,1639, 371,1649$).

30

Ejemplo 22

Preparación del compuesto 27

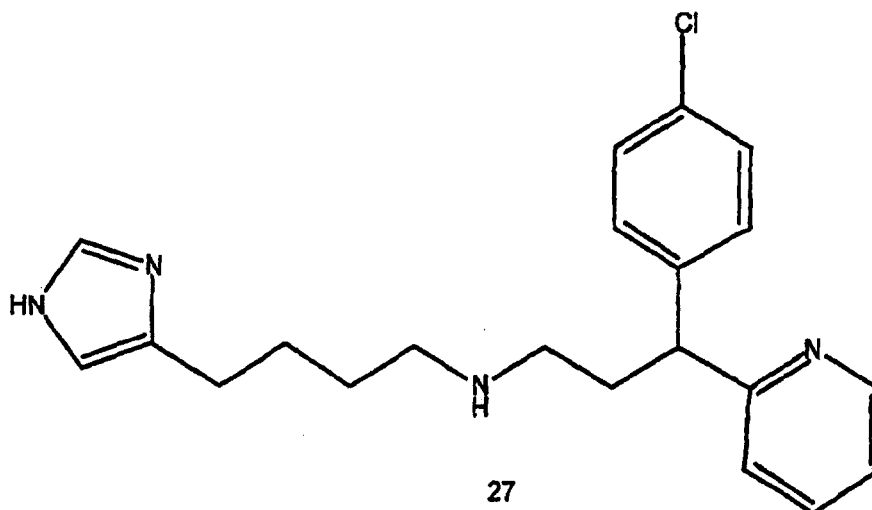
35

40

45

50

55



27

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 15 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (27) (HRMS: $M + 1 = 369,1846, 369,1849$).

60

65

Ejemplo 23

Preparación del compuesto 28

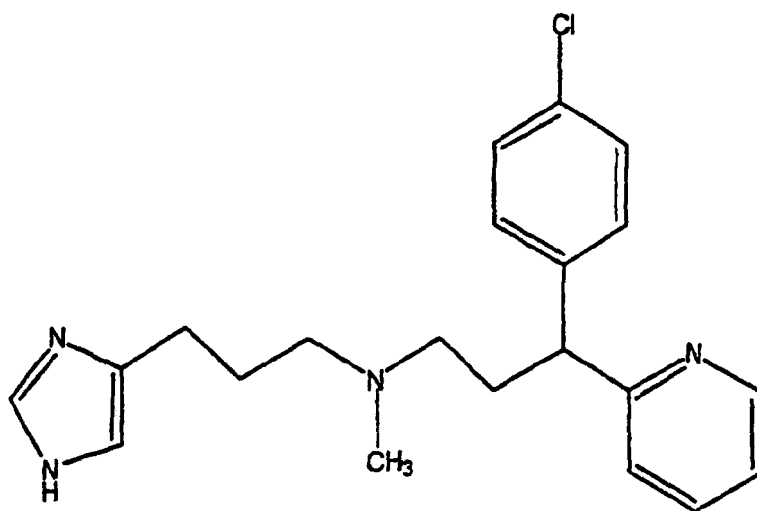
5

10

15

20

25



28

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 20 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (28) (HRMS: M + 1 = 369,1846, 369,1843).

30

Ejemplo 24

Preparación del compuesto 29

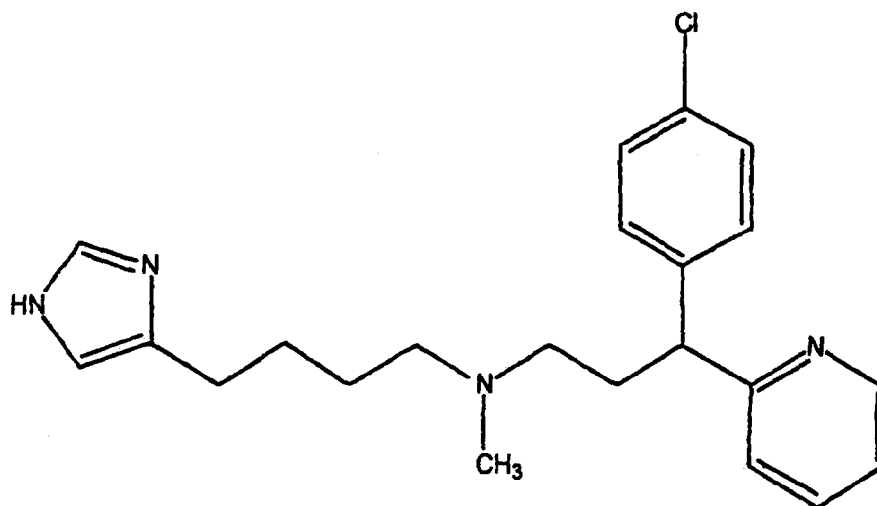
35

40

45

50

55



29

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 19 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (29) (HRMS: M + 1 = 383,2002, 383,1998).

60

65

ES 2 313 985 T3

Ejemplo 25

Preparación del compuesto 30

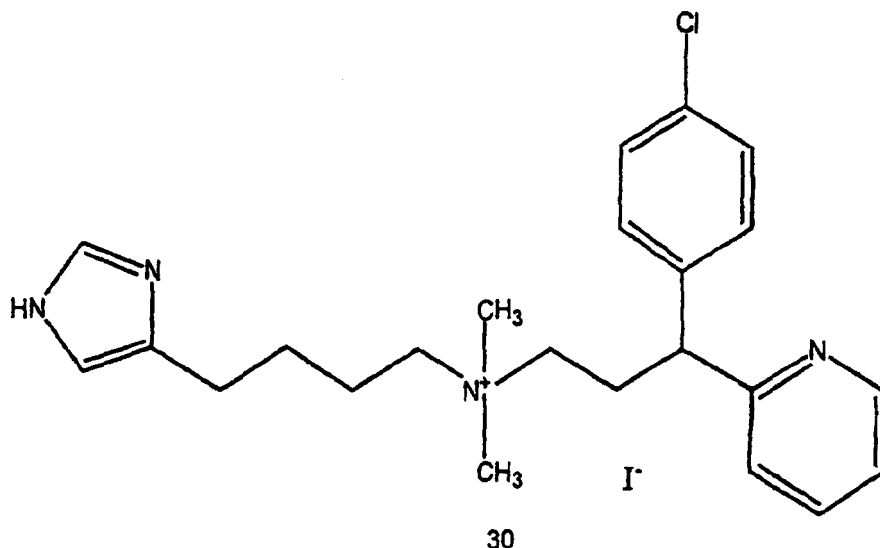
5

10

15

20

25



30

El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 22 (0,8 g) se disolvió en THF (40 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió CH₃I (0,37 g) y la reacción se agitó durante 2 h. Después, se añadió trietilamina (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a 30°C. Después, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso al 10%, después con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ sólido. La concentración y la purificación sobre una columna ultrarrápida de gel de sílice (CH₃OH saturado con NH₃ al 10% en CH₂Cl₂; R_f del producto = 0,3) proporcionó el producto protegido con tritilo (232 mg) como un sólido blanco. Este sólido se destritiló siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12(ii) para proporcionar al compuesto del título (30) (HRMS: M + 1 = 397,2159, 397,2154).

35

Ejemplo 26

Preparación del compuesto 31

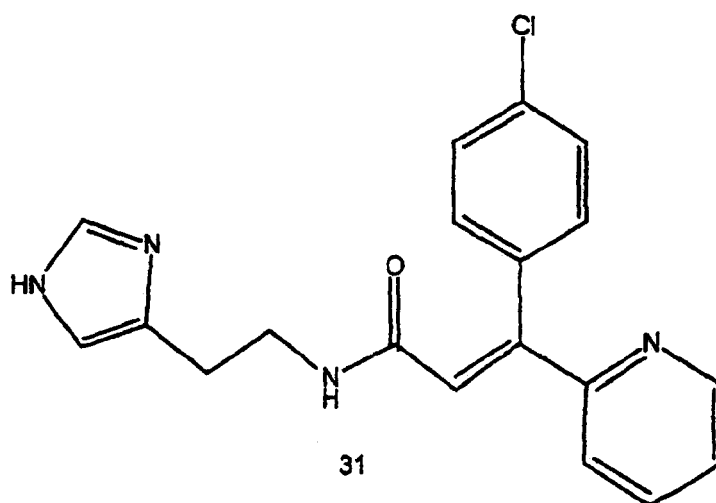
40

45

50

55

60



65

Los compuestos (2) y (9) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (31); (HRMS: M + 1 = 353,1169, 353,1174).

Ejemplo 27

Preparación del compuesto 32

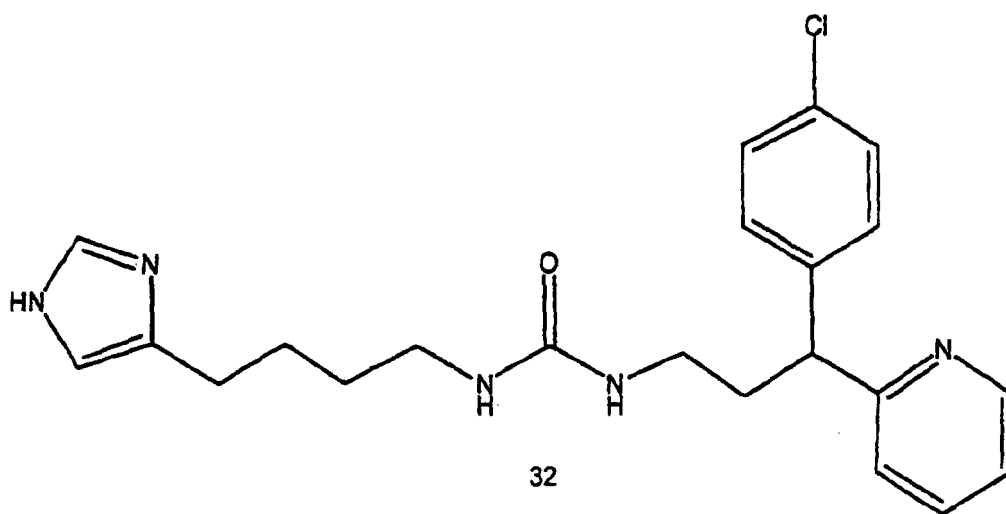
5

10

15

20

25



30

A una solución de la amina (6) (200 mg) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente se añadió el isocianato (15) (200 mg) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y se purificó en una columna ultrarrápida de gel de sílice (hexano:CH₃OH:acetato de etilo 5:1:4) para proporcionar la urea deseada (170 mg) como un sólido blanco. Este sólido se destriló después siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 (ii), para dar el compuesto del título (32) (HRMS: M + 1 = 369,1846, 369,1849).

35

Ejemplo 28

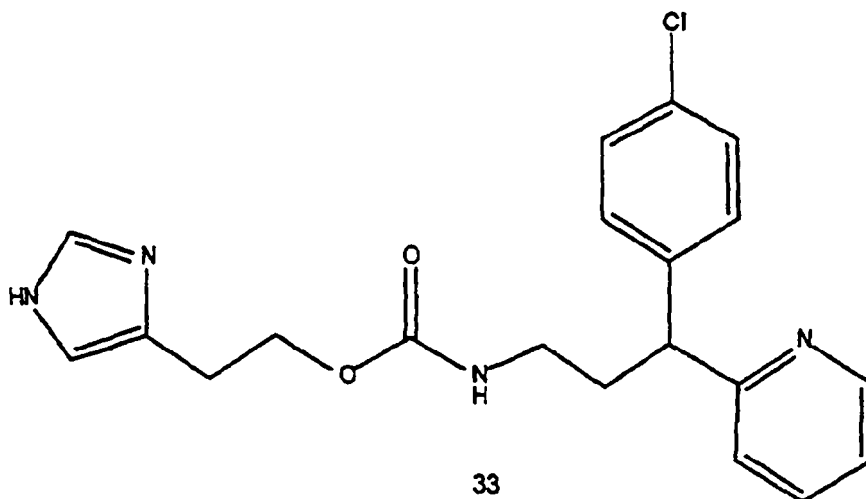
Preparación del compuesto 33

40

45

50

55



60

65

A una solución del alcohol (7) (200 mg) en piridina (5 ml) se añadió en una porción a temperatura ambiente el isocianato (15) (200 mg). La mezcla resultante se calentó a 65°C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y se purificó en una cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (CH₃OH al 2,5% saturado con NH₃ en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto protegido con tritilo (351 mg) como un sólido blanco. Este sólido se destriló después siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12(ii) para proporcionar el compuesto del título (33) (HRMS: M + 1 = 385,1431, 385,1429).

Ejemplo 29

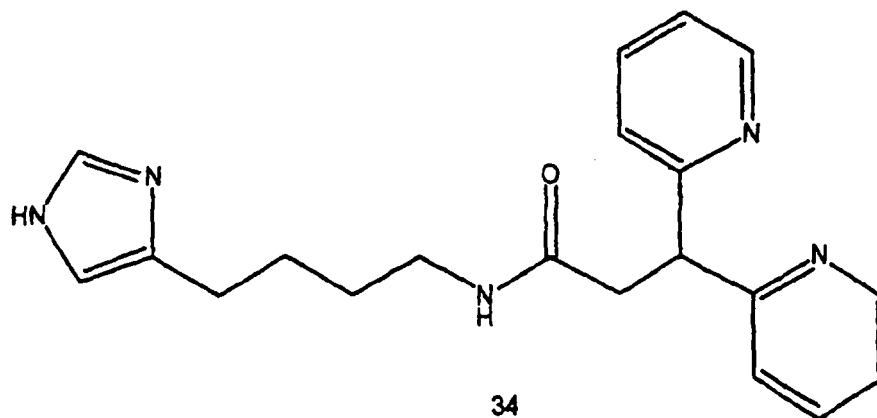
Preparación del compuesto 34

5

10

15

20



34

25 Los compuestos (6) y (16) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (34); (HRMS: $M + 1 = 350,1981, 350,1984$).

Ejemplo 30

30 Preparación del compuesto 37

(i) Preparación del compuesto 36

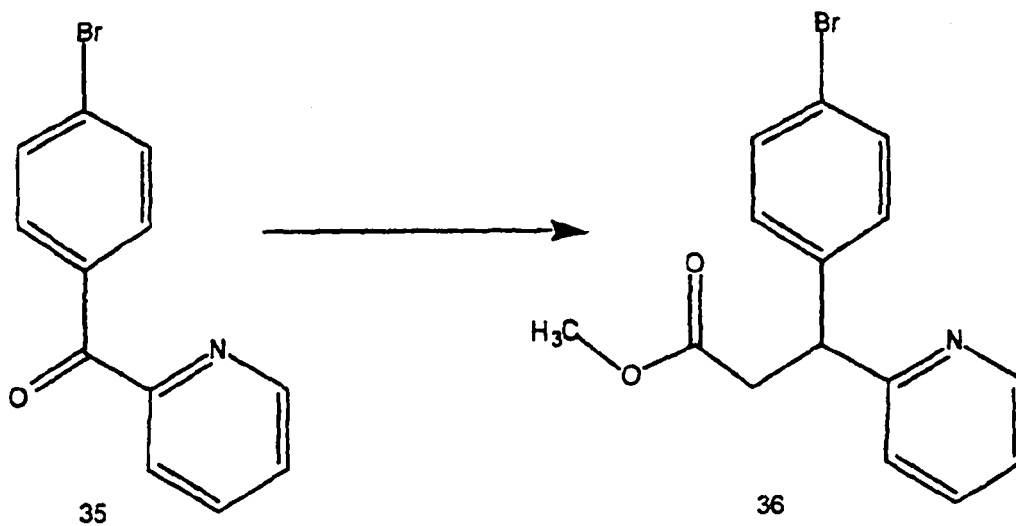
35

40

45

50

55



35

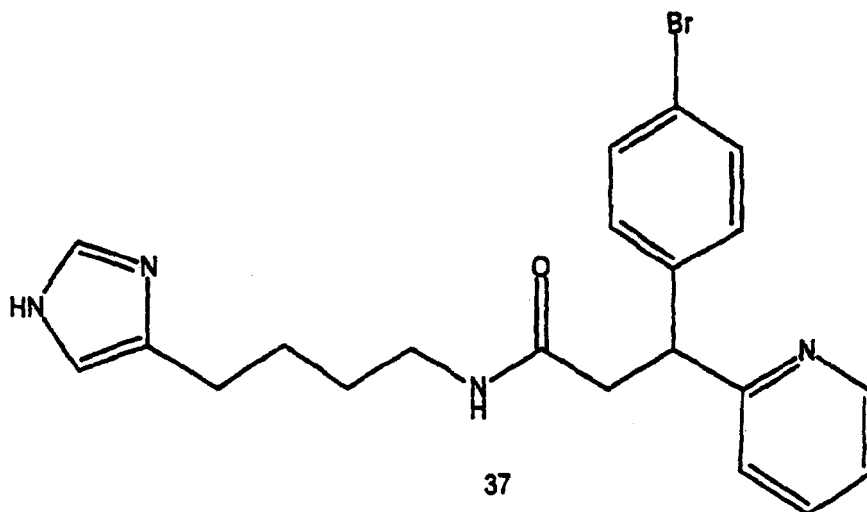
36

60 El compuesto (36) se preparó de la misma forma que el Ejemplo 7(i-iii) partiendo de una cetona conocida (35) (Adamson *et al.* J. Chem. Soc. 1971, 861-864).

60

65

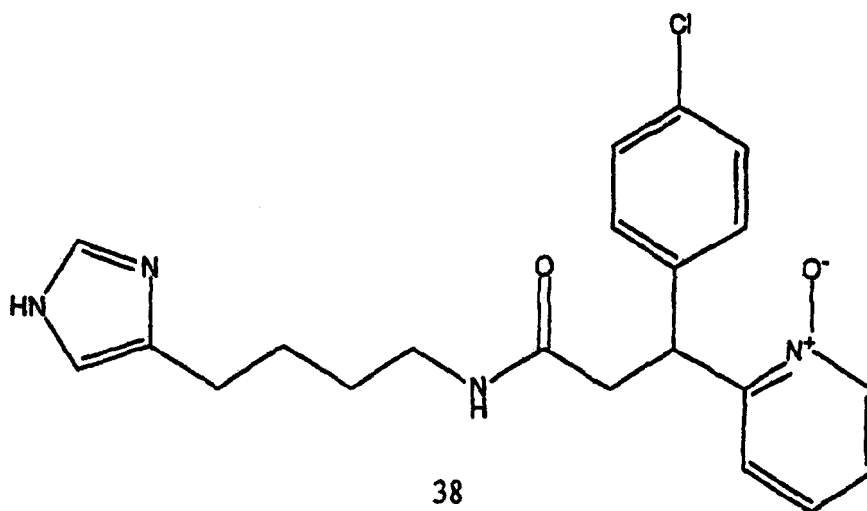
(ii) Preparación del compuesto 37



Los compuestos (6) y (36) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (37); (FABMS: $M + 1 = 427$).

Ejemplo 31

Preparación del compuesto 38



Los compuestos (6) y (11) se hicieron reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 12 para dar el compuesto del título (38); (HRMS: $M + 1 = 399, 1588, 399, 1592$).

ES 2 313 985 T3

Ejemplo de referencia 32

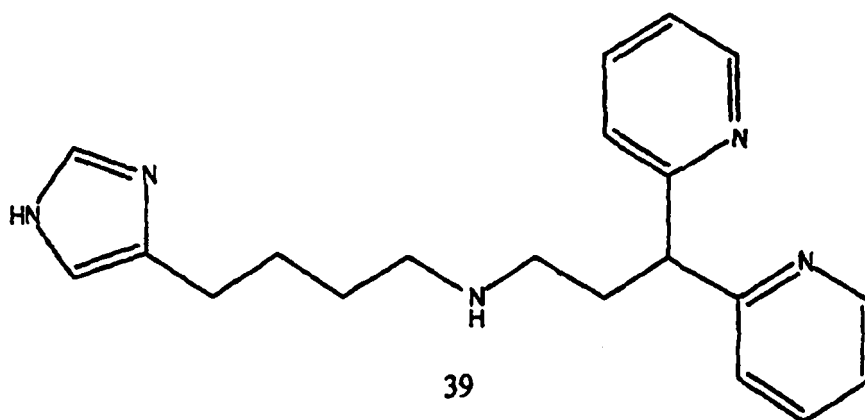
Preparación del compuesto 39

5

10

15

20



25 El intermedio protegido con tritilo del Ejemplo 29 se hizo reaccionar siguiendo el mismo procedimiento que en el

Ejemplo 18 para dar el compuesto del título (39) (HRMS: $M + 1 = 336,2188, 336,2179$).

Ejemplo de referencia 33

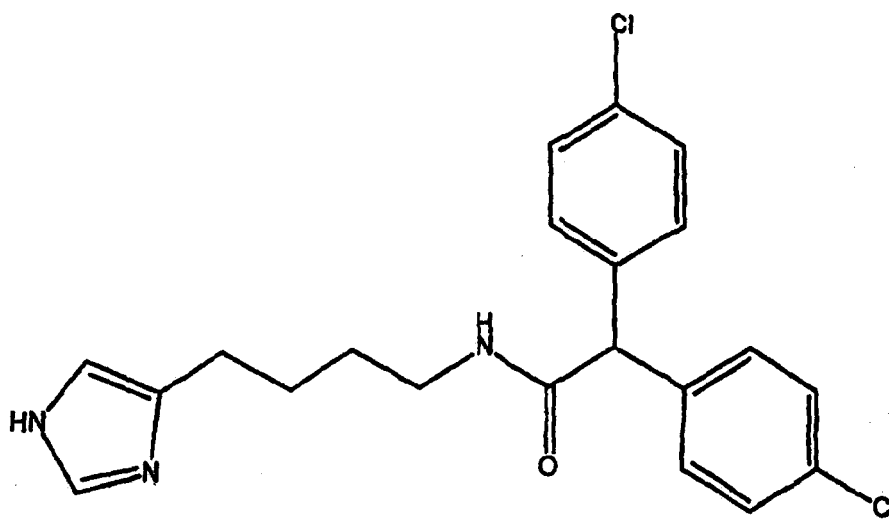
30 Preparación del compuesto 40

35

40

45

50



55 40

55

(i) Un matraz de fondo redondo se cargó con compuesto (6) (294 mg, 0,771 mM), ácido bis(4-clorofenil)acético (Aldrich) (273 mg, 0,925 mmol), dimetilformamida (0,5 ml), dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (222 mg, 1,156 mmol), HOBT (156 mg, 1,156 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 18 h, después se diluyó con cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se concentró para dar producto bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2 :alcohol isopropílico 95:5) dio el producto deseado (Cl, $M + 1 = 658, 170 \text{ mg}, 34\%$).

(ii) A una solución del intermedio con tritilo en dioxano (6 ml) se añadió solución de HCl-dioxano 4 M (0,5 ml) a temperatura ambiente y después se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se decantó el disolvente. El resto se lavó consecutivamente con éter, acetato de etilo y CH_2Cl_2 y se secó al vacío para dar el compuesto del título (40) (Cl, $M + 1 = 403$).

Ejemplo de referencia 34

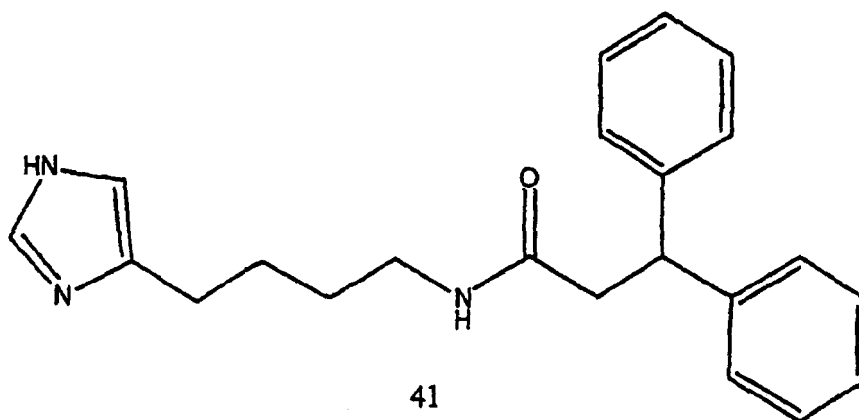
Preparación del compuesto 41

5

10

15

20



25

El compuesto (6) y ácido 3,3-difenilpropiónico (Aldrich) se hicieron reaccionar siendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 35 para dar el compuesto del título (41) (Cl, M + 1 = 348).

Ejemplo de referencia 35

30

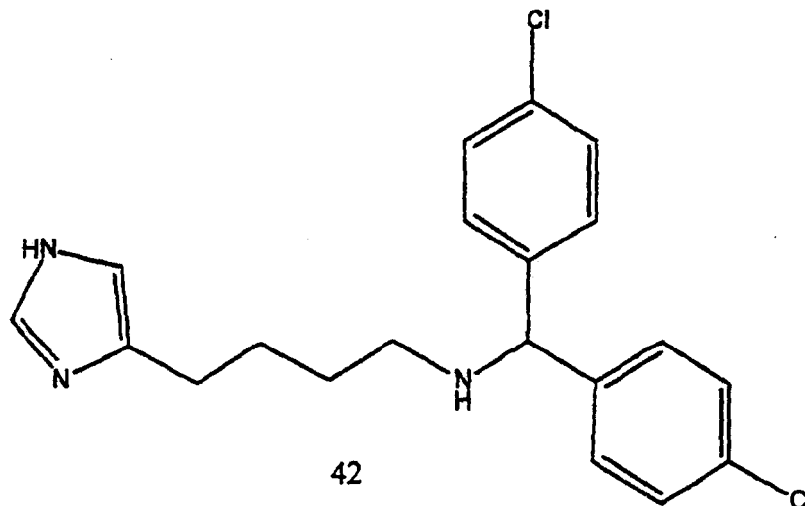
Preparación del compuesto 42

35

40

45

50



55

El compuesto (6) (300 mg, 0,787 mmol), 4,4-diclorobenzofenona (Aldrich) (180 mg, 0,716) e isopropanol (2,5 ml) se calentaron a reflujo durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaBH_4 (44 mg, 1,6 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añadió NaOH 1 N, agua y acetato de etilo. El producto bruto (269 mg, 61%) se aisló por extracción con acetato de etilo. El intermedio de N-tritilo se destriló usando HCl /dioxano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35(ii), dando el compuesto del título (42) deseado (Cl, M + 1 = 375).

60

65

Ejemplo de referencia 36

Preparación del compuesto 43

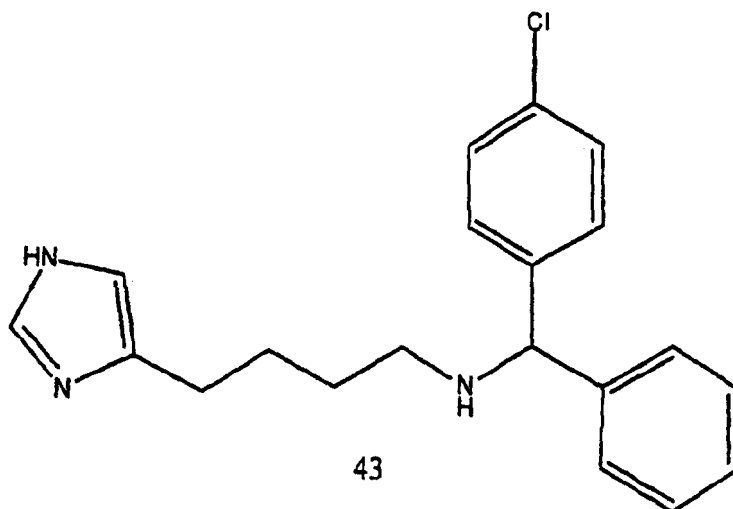
5

10

15

20

25



El compuesto (6) y 4-clorobenzofenona (Aldrich) se hicieron reaccionar siendo el procedimiento del Ejemplo 38 para dar el compuesto del título (43) (El, 340).

30

Ejemplo de referencia 37

Preparación del compuesto 44

35

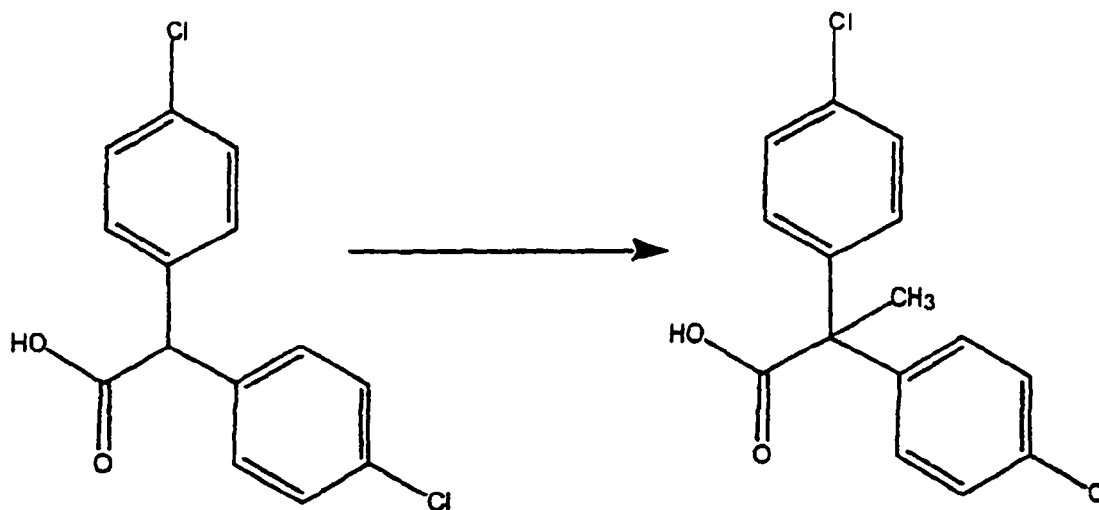
(i) Preparación de ácido bis(4-clorofenil)propanoico

40

45

50

55



A una solución de ácido bis(4-clorofenil)acético (Aldrich) (9,766 g) en metanol (80 ml) se añadió cloruro de tionilo (7,6 ml) gota a gota a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se agitó durante 16 h y después se concentró al vacío en un aceite. El producto bruto se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 (1 N), agua y se secó sobre sulfato de magnesio para dar un éster puro (10,20 g, rendimiento del 98%).

60

A una solución del éster metílico del ácido bis(4-clorofenil)acético (anterior) (3,06 g, 10,4 mmol) en THF (seco, 20 ml) se añadió NaOH (0,38 g, 15,83 mmol) en porciones. Después de 1 h cesó el desprendimiento de hidrógeno y se añadió yoduro de metilo (1 ml, 16 mmol). La reacción se controló mediante TLC. Se añadieron secuencialmente NaH (0,1 g, 4,1 mmol) y yoduro de metilo (0,5 ml, 8 mmol) hasta que se consumió el material de partida (como se determinó por TLC). Después, la reacción se interrumpió con agua, se concentró parcialmente al vacío y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se secó para dar el éster metilado (2,18 g, rendimiento del 68%).

65

ES 2 313 985 T3

El éster anterior (0,3 g, 1,0 mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio hidrato (71,2 mg, 1,7 mmol) en metanol para dar el ácido 2,2-bis(4-clorofenil)propanoico.

(ii) Preparación del compuesto 44

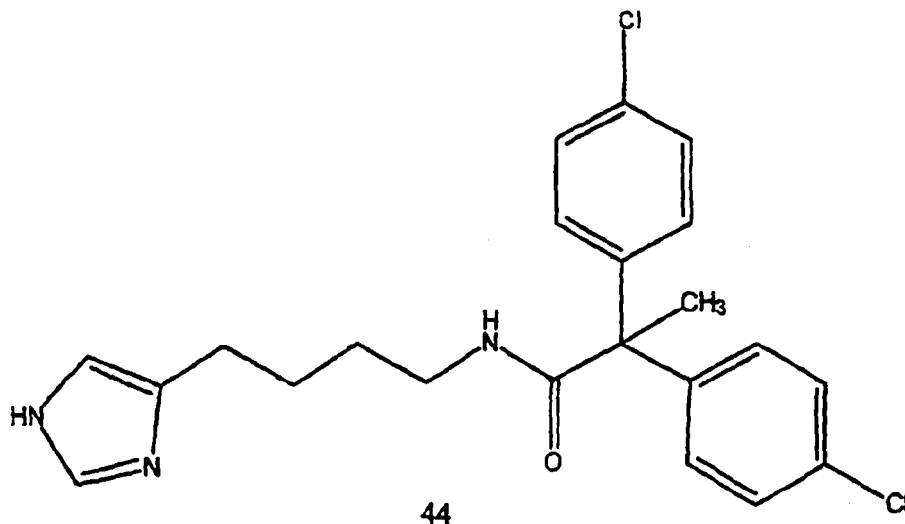
5

10

15

20

25



30

El ácido del Ejemplo 40(i) anterior y el compuesto (6) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 para dar el compuesto del título (44) (Cl, M + 1 = 417).

Ejemplo de referencia 38

35

Preparación del compuesto 45

(i) Preparación de 2,2-bis(4-clorofenil)acetaldehído

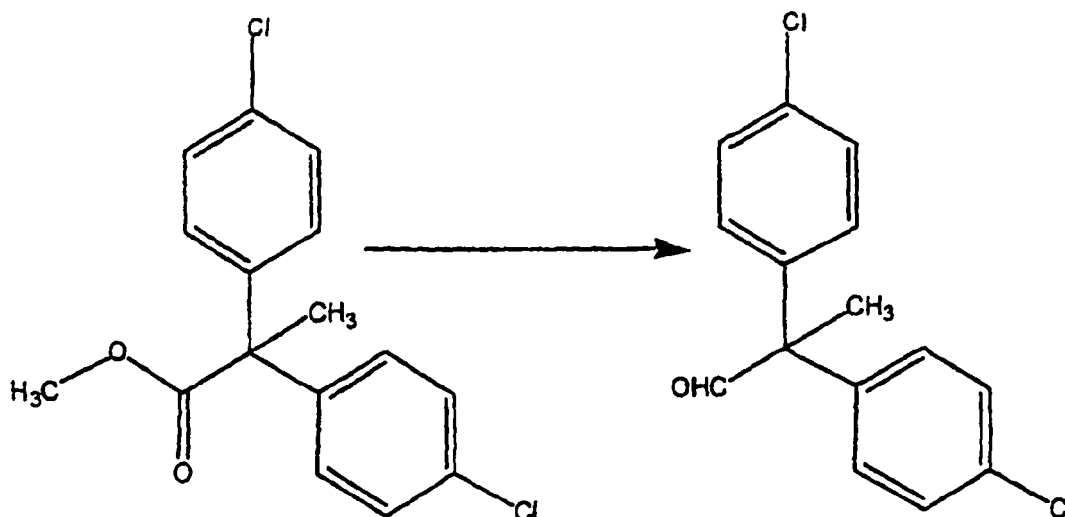
40

45

50

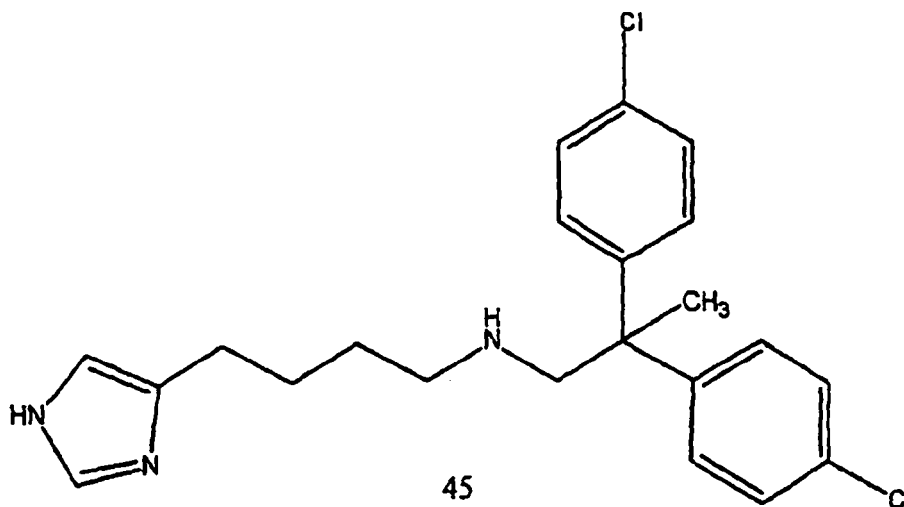
55

60



A una solución del éster metílico del ácido bis(4-clorofenil)acético (Ejemplo 40(i)) (2 g, 6,8 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a -78°C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 8,1 ml, 8,1 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a -60°C durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol y después se transfirió a un túnel de separación. Se añadió agua y cloruro de metileno adicional y la fase orgánica se separó y se secó para dar el aldehído bruto. La purificación adicional sobre gel de sílice (eluyente hexano:acetato de etilo 1:1) dio el aldehído puro (0,9 g, rendimiento del 50%).

(ii) Preparación del compuesto 45



25 Se cargó un matraz con compuesto (6) (0,6 g, 1,56 mmol), 2,2-bis(4-clorofenil)acetaldehído (Ejemplo 41(i)) (0,4 g, 1,43 mmol) e isopropanol (5 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaBH₄ (87 mg, 2,3 mmol). Después de 12 h, se añadió NaOH 1 N, agua y acetato de etilo. El producto bruto (185 mg, 20%) se aisló por extracción con acetato de etilo. El intermedio con N-tritilo se destritiló después siguiendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 35 (ii), dando el compuesto de producto (45) deseado (Cl, M + 1 = 403).

30

Procedimiento general para ensayo de unión a receptor H₁: El procedimiento usado se basaba en el descrito en V. T. Tran, R. S. L. Chang y S. hr. Snyder, "Histamine H₁ receptors identified in mammalian brain membranes with [H-3]mepyramine", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78 (1978) 6290-6294.

35

I. Protocolo de preparación de tejido para ensayo de unión a receptor H₁ de histamina

1. La fuente de tejido era cerebro de rata Sprague-Dawley macho. Estos se adquirieron extirpados y congelados (disponibles de Rockland Corporation, Gilbertsville, Pennsylvania). El tampón usado era Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo a pH 7,5. (El pH se determinó a 25°C).

40

2. Los cerebros se extendieron sobre plástico adherente en la encimera y se dejó que se descongelaran durante 10-15 minutos. Después de esto, todo se mantuvo en hielo.

3. Se colocaron dos cerebros en cada tubo de centrifuga de fondo redondo de 50 ml y se añadieron 25 ml de tampón. Después se trituraron con un Polytron (de Brinkmann Instruments, Westbury, Nueva York) equipado con una punta PT-10 en el ajuste 6 durante 30 s.

45

4. El volumen en el tubo se llevó hasta 45 ml y se mezcló y el material particulado se centrifugó a 1000 x g (3000 rpm, rotor SS-34) durante 10 min para eliminar los núcleos y las células sin romper.

50

5. Se desecharon los sedimentos y los sobrenadantes se centrifugaron 10 min a 50.000 x g (20.000 rpm, rotor SS-34).

6. Se resuspendieron los sedimentos de alta velocidad en un volumen de tampón Tris igual al original (4 ml), se combinaron los contenidos de todos los tubos y se tomó una muestra para ensayo de proteína de BCA. El material se dividió en alícuotas, 45 ml por tubo de fondo redondo y la nueva suspensión se volvió a centrifugar. El rendimiento de proteína era de aproximadamente 20 mg/cerebro, de tal modo que había aproximadamente 40 mg de proteína por tubo.

55

7. Los sedimentos se congelaron a -80°C.

60

II. Ensayo de unión a receptor de histamina H₁

65 Materiales: Placas de polipropileno de pocillo profundo de 96 pocillos, [³H]pirilamina, 20-30 Ci/mmol, de Dupont NEN Life Science Products, Boston, Massachusetts), maleato de clorfeniramina (de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nueva Jersey) como patrón, almacenados como soluciones congeladas 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ M.

ES 2 313 985 T3

1. Se solubilizaron de forma independiente FDCL y compuestos comparativos para ensayo en DMSO 1 mg/ml mediante agitación vorticial o, si era necesario, por sonicación. La primera dilución, de 100 veces, se realizó en Tris-HCl 50 mM a pH 7,5 a temperatura ambiente. La tercera o cuarta diluciones seriadas de diez veces posteriores se realizaron en DMSO al 1%/Tris-HCl 50 mM a pH 7,5. Las soluciones de fármaco y las placas de ensayo se mantuvieron a temperatura ambiente durante el transcurso de la preparación del ensayo.

2. Los compuestos de ensayo se ensayaron a cuatro o cinco concentraciones: 1, 0,1, 0,01, 0,001 y 0,0001 $\mu\text{g/ml}$. Se pipetearon veinte μl de solución de fármaco en cada uno de tres pocillos. Se ensayó un patrón de maleato de clorfeniramina a de 10^{-9} a 10^{-6} M, pipeteándose 20 μl de cada una de las soluciones apropiadas en pocillos por triplicado. Se determinó la unión total e inespecífica (maleato de clorfeniramina 10^{-6} M) al menos por cuadruplicado. Para la unión total, se pipetearon 20 μl de tampón y para la inespecífica se pipetearon 20 μl de maleato de clorfeniramina 10^{-5} M en cada pocillo.

3. Se diluyó [^3H]pirilamina aproximadamente 2000 veces con Tris-HCl mM enfriado en hielo a pH 7,5 (hasta una concentración de trabajo de 20-25 nM) y se colocó en hielo.

4. Se descongeló sedimento tisular congelado en un baño de agua a 25°C, se resuspendió en Tris-HCl 50 mM a pH 7,5 a 1,7-2 mg/ml mediante trituración breve en el Polytron y se colocó en hielo.

5. Se añadieron veinte μl de [^3H]pirilamina diluida a cada pocillo.

6. Se añadieron ciento cincuenta μl de suspensión tisular a cada pocillo.

7. La parte superior de la placa se cubrió y se colocó en un baño de agua con agitación a 25°C (aproximadamente 60 oscilaciones/min) durante 30 min.

8. Las muestras se filtraron en un colector Tomtec Mach 2 (disponible de Tomtec Corporation, Orange, Connecticut) a través de una tira de filtro GF/B (de Wallac, Inc., Gaithersburg, Maryland) empapada previamente en polietileno al 0,3%. Cada muestra se lavó tres veces con Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo a pH 7,5, se secó 20 s en el Tomtec y se secó 3-4 min en un microondas sobre una toalla de papel. El filtro se impregnó con MELTILEX brand wax scintillant (de Wallac Corporation) y se contó en un contador de centelleo Betaplate (de Wallac Corporation).

9. Se determinó la unión específica como la diferencia entre la unión total y la inespecífica. El porcentaje de inhibición en presencia de inhibidor o patrón se determinó usando la fórmula:

$$[1 - (\text{unión de muestra} - \text{unión inespecífica}) / \text{unión específica}] \times 100$$

Para compuestos que inhiben más del 50% a 1 $\mu\text{g/ml}$, se interpoló un valor de CI_{50} a partir de concentraciones próximas. El valor se convirtió a un valor en nM usando el peso de la fórmula del compuesto y se calculó un valor K_i usando la ecuación de Cheng y Prussoff ($K_i = \text{CI}_{50}/(1 + [L]/K_D)$; [Y-C. Cheng y W. H. Prussoff, "Relationship between the inhibitory constant (K_i) and the concentration of inhibidor which causes 50 per cent inhibition (CI_{50}) of an enzymatic reaction", Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108]. Un valor inferior de K_i indica una mayor afinidad de unión.

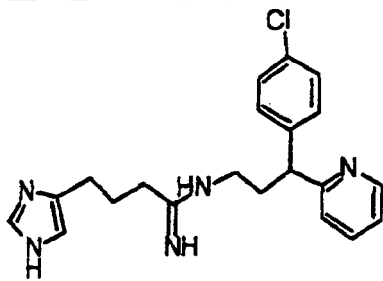
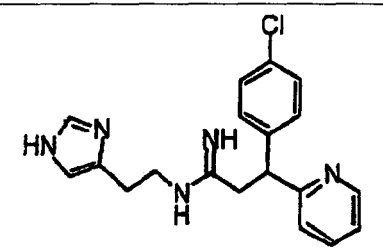
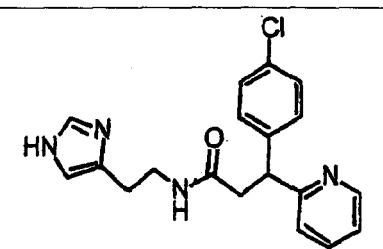
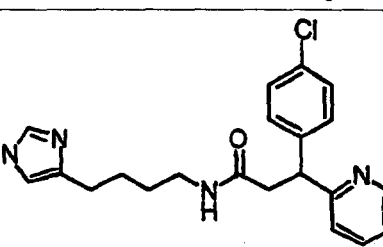
Procedimiento general para ensayo de unión a receptor de H_3

La fuente de los receptores H_3 en este experimento era cerebro de cobaya. Los animales pesaban 400-600 g. El tejido de cerebro se homogeneizó con una solución de Tris 50 mM a pH 7,5. La concentración final de tejido en el tampón de homogeneización era del 10% p/v. Los homogeneizados se centrifugaron a 1.000 x g durante 10 min para eliminar grumos de tejido y residuos. Los sobrenadantes resultantes se centrifugaron después a 50.000 x g durante 20 min para sedimentar las membranas, que a continuación se lavaron tres veces en tampón de homogeneización (50.000 x g durante 20 min cada una). Las membranas se congelaron y se almacenaron a -70°C hasta que fueron necesarias.

Todos los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO y después se diluyeron en el tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,5), de tal modo que la concentración final era de 2 $\mu\text{g/ml}$ con DMSO al 0,1%. Después las membranas se añadieron (400 μg de proteína) a los tubos de reacción. La reacción se inició por la adición de [^3H]R- α -metil histamina 3 nM (8,8 Ci/mmol) o [^3H]N $^{\alpha}$ -metil histamina 3 nM (80 Ci/mmol) y se continuó bajo incubación a 30°C durante 30 min. Se separó el ligando unido del ligando no unido por filtración y se cuantificó la cantidad de ligando radiactivo unido a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado y el error típico siempre era inferior al 10%. Se realizaron diluciones seriadas de los compuestos que inhibían más del 70% de la unión específica de ligando radioactivo al receptor para determinar una K_i (nM). Los resultados se proporcionan en la Tabla 1 para la sal de HCl del compuesto indicado.

ES 2 313 985 T3

TABLA 1

5	ESTRUCTURA	Ki (Nm) H3 Prom.	Ki (Nm) H1 Prom.
10 15		29	201
20 25		8	NT
30 35		16	NT
40 45		0,8	NT

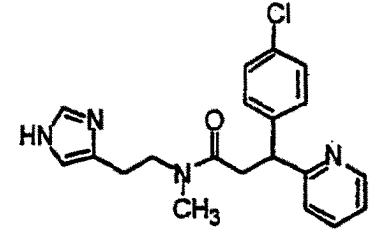
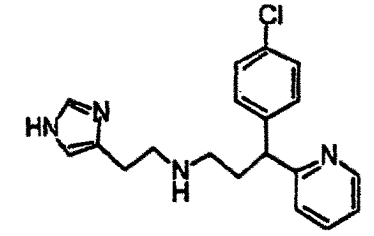
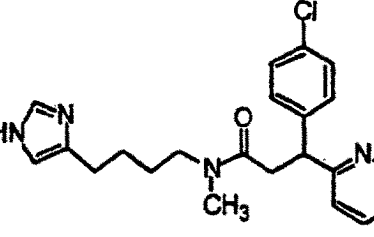
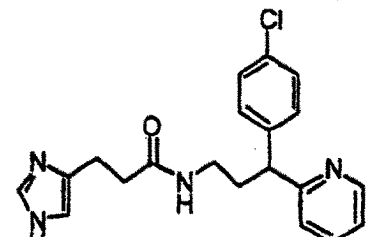
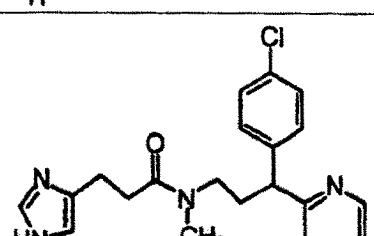
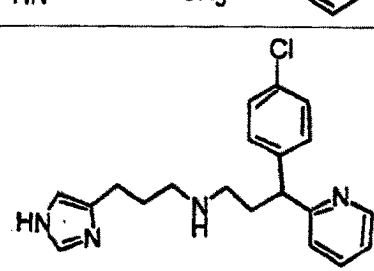
50

55

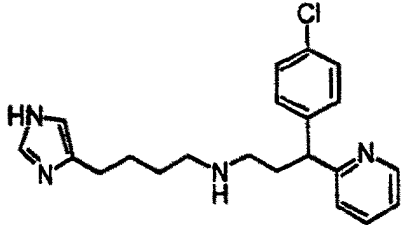
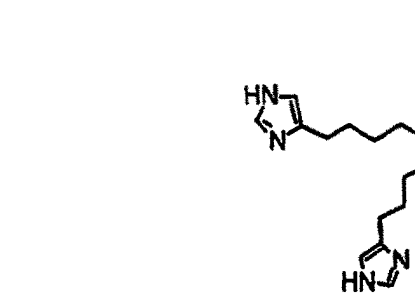
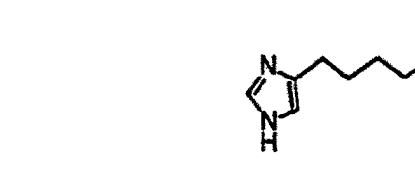
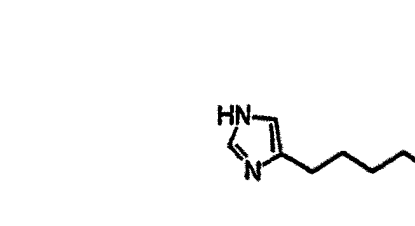
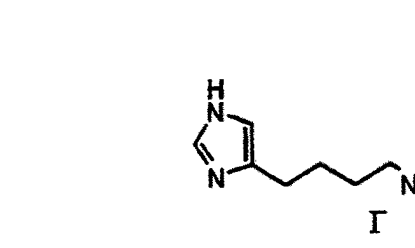
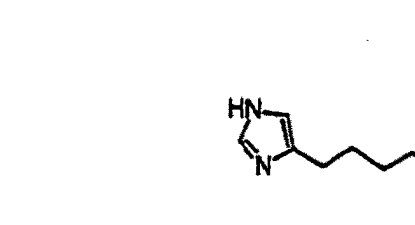
60

65

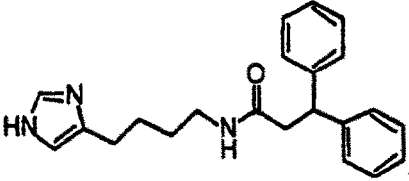
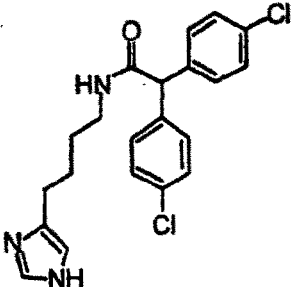
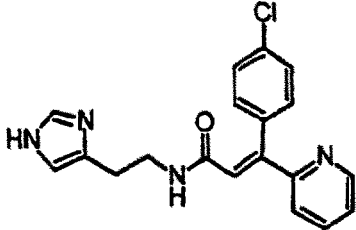
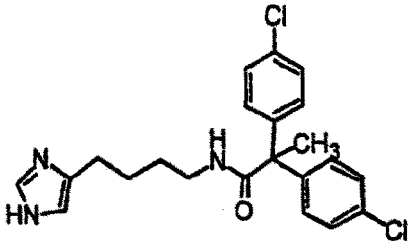
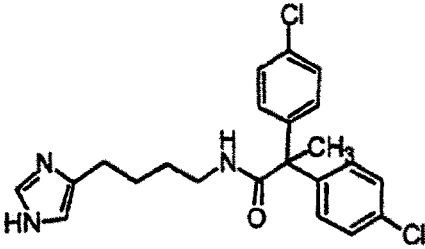
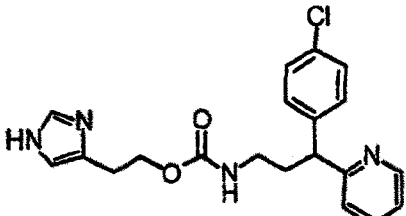
ES 2 313 985 T3

ESTRUCTURA	Ki (Nm) H3 Prom.	Ki (Nm) H1 Prom.
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	1	NT
<p>20</p> <p>25</p> 	56	600
<p>30</p> <p>35</p> 	6,5	NT
<p>40</p> <p>45</p> 	510	NT
<p>50</p> <p>55</p> 	260	1000
<p>60</p> <p>65</p> 	240	NT

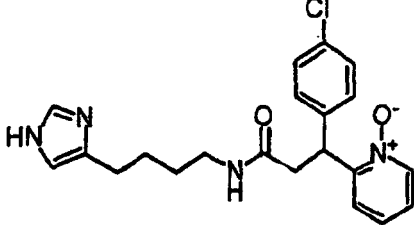
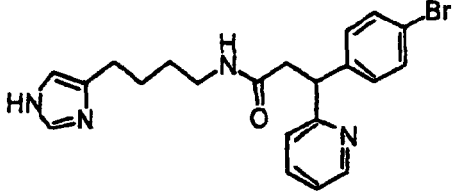
ES 2 313 985 T3

ESTRUCTURA	Ki (Nm) H3 Prom.	Ki (Nm) H1 Prom.
	10 120	254 10
	23	83,5
	6	NT
	15	7
	160	120
	2	NT

ES 2 313 985 T3

ESTRUCTURA	Ki (Nm) H3 Prom.	Ki (Nm) H1 Prom.
	36	NT
	33,5	NT
	37	NT
	22,5	NT
	110	NT
	260	NT

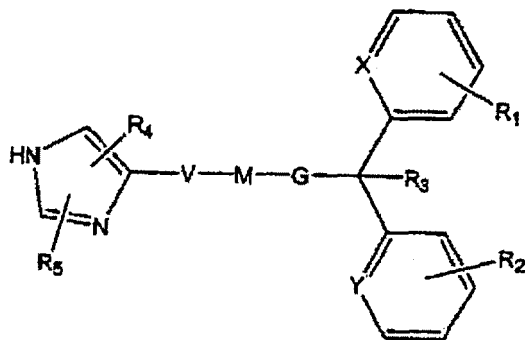
ES 2 313 985 T3

ESTRUCTURA	Ki (Nm) H3 Prom.	Ki (Nm) H1 Prom.
<div style="text-align: center;">  </div>	8,5	NT
<div style="text-align: center;">  </div>	50	NT
NT = No Ensayado		

A partir de estos resultados de ensayo y de los conocimientos antecedentes acerca de los compuestos descritos en las referencias en la sección "Antecedentes de la invención", debería ser evidente para el especialista que los compuestos de la invención tienen utilidad en el tratamiento de la inflamación, alergia, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular, alteraciones del sistema nervioso central y las enfermedades similares indicadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros del mismo, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general que se muestra en la Fórmula I:

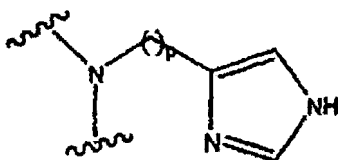


Fórmula I

en la que

G se selecciona del grupo que consiste en alquileo C_1-C_6 , $-CH_2-C(=CH_2)-$ o un enlace;

M es un resto seleccionado del grupo que consiste en $-C=C-$, $-C\equiv C-$, $-C(=NR^7)-NR^6-$, $-NR^6-C(=NR^7)-$, $-NR^6-C(O)-NR^6-$, $-NR^6-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NR^6-$, $-NR^6-C(O)-$, $-C(O)-N(\text{alquilo inferior})-$, $-O-$, $-N(\text{alquilo inferior})-C(O)-$, $-N^+R^6R^8-$ y



p es 1-6;

V es alquileo C_1-C_6 o $-CH_2-C(=CH_2)-$;

X e Y pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en N, CH, o N-óxido, con la condición de que al menos uno de X e Y sea N o N-óxido;

R^1 y R^2 pueden ser cada uno 1-4 y se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, polihaloalquilo inferior, $-OH$, $-N(R^6)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^8$ y $NR^6-C(O)-R^7$ (en el que R^7 no es $-OH$ ni $-CN$);

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, polihaloalquilo inferior y un enlace que forma un doble enlace con el resto G cuando G es alquileo C_1-C_6 ;

R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y polihaloalquilo inferior;

R^6 y R^8 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo, alquilarilo, polihaloalquilo inferior, fenilo sustituido o no sustituido; y bencilo sustituido o no sustituido;

R^7 se selecciona de H, OH, alcoxi, ciano, fenilo, fenilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido;

alquilo inferior, incluyendo las porciones alquilo de alcoxi inferior, representa una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

arilo representa un grupo carbocíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y tiene al menos un anillo bencenoide;

ES 2 313 985 T3

alquilo representa un resto que contiene un grupo arilo unido al grupo principal a través de un alquilo inferior intermedio;

5 alquilarilo representa un resto que contiene un alquilo inferior unido al grupo principal a través de un grupo arilo intermedio; y

el término "sustituido" se refiere a la sustitución por uno o más de alquilo, alcoxi, CF_3 , halógeno y arilo;

10 con la condición de que cuando G es un enlace y cuando M es $-\text{O}-$ o $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^6-$, entonces uno de X e Y es N; y con la condición adicional de que cuando R^3 es $-\text{OH}$ o alcoxi y G es un enlace, entonces $\text{M} \neq \text{O}$ o NR^6 .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$.

15 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_6 y R_7 son H o alquilo inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R_1 y R_2 se seleccionan de forma independiente de H, halógeno, hidroxilo, o alquilo inferior.

20 5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que M se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-$; $\text{N}(\text{CH}_3)-$; $-\text{NHCO}-$; $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$; $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{O}-$; y $-\text{O}(=\text{O})-\text{NH}-$.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R^1 y R^2 son H, halógeno, hidroxilo o alcoxi; y R^3 es H, alquilo inferior o un enlace que forma un doble enlace con un resto G.

25 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que $\text{R}^3 = \text{H}$ y M es $-\text{N}(\text{alquilo})-$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})-$.

8. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la reivindicación 1.

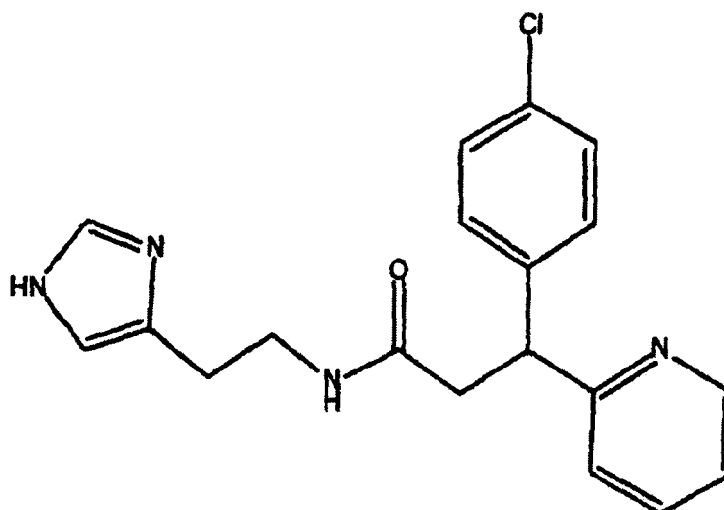
30 9. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la inflamación, alergia, rinitis alérgica, congestión, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular o alteraciones del sistema nervioso central, así como respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y obesidad, comprendiendo dicha composición como un ingrediente activo un compuesto de la reivindicación 1.

35 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 11. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, alergia, congestión nasal, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular o alteraciones del sistema nervioso central, así como respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y obesidad.

45 12. Un método de preparación de una composición farmacéutica para tratar la inflamación, alergia, congestión nasal, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular o alteraciones del sistema nervioso central, así como respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y obesidad, comprendiendo dicho método poner en contacto íntimo un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 13. Un compuesto que presenta actividad antagonista H_3 , incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, seleccionándose dicho compuesto de los compuestos de estructuras enumeradas a continuación:

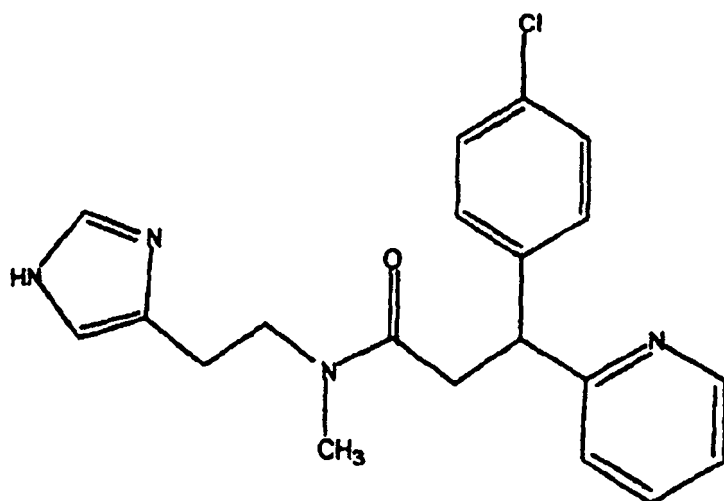


5

10

15

20

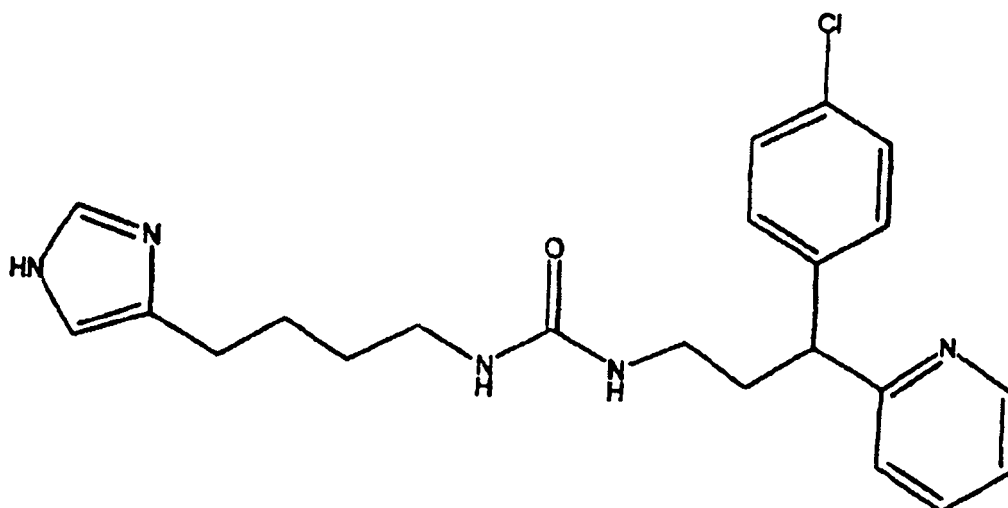


25

30

35

40



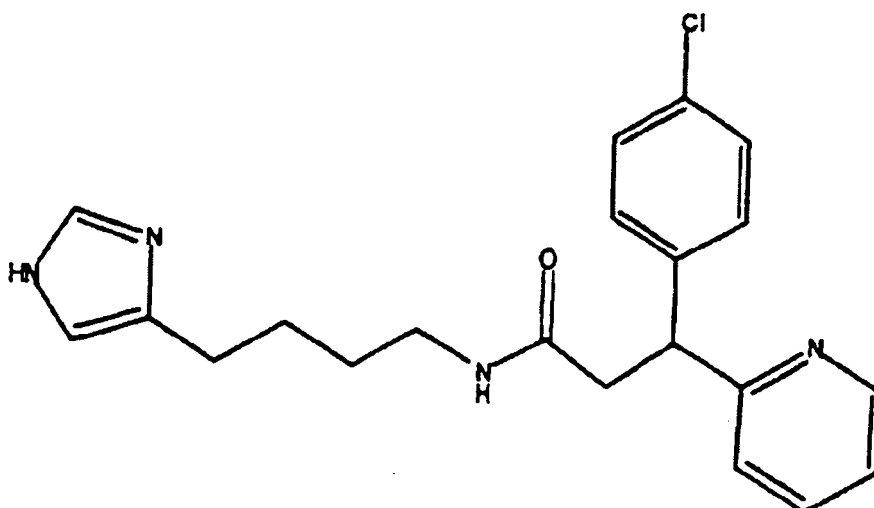
45

50

55

60

65



5

10

15

20

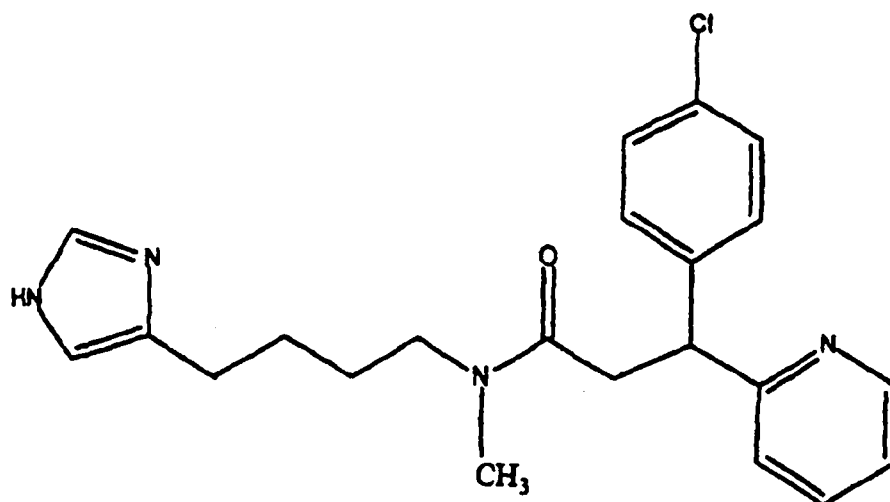
y

25

30

35

40



45

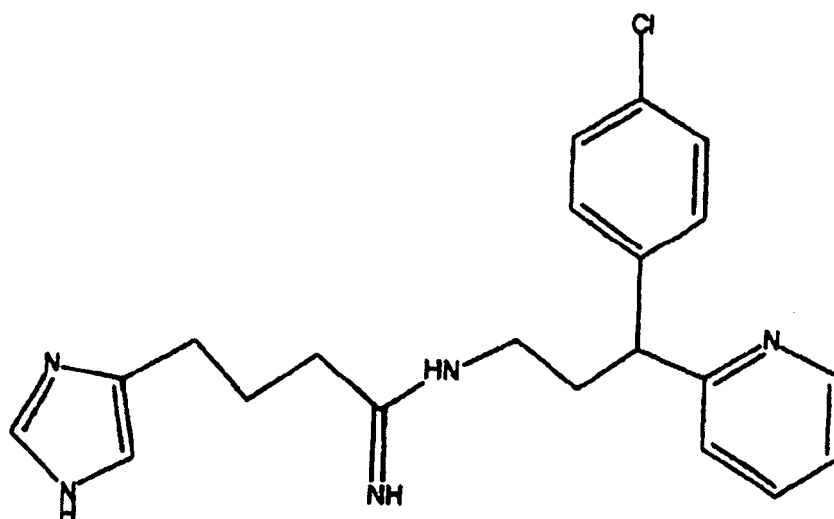
14. Un compuesto que presenta actividad antagonista tanto H₁ como H₃, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, seleccionándose dicho compuesto de los compuestos de estructuras enumeradas a continuación:

50

55

60

65

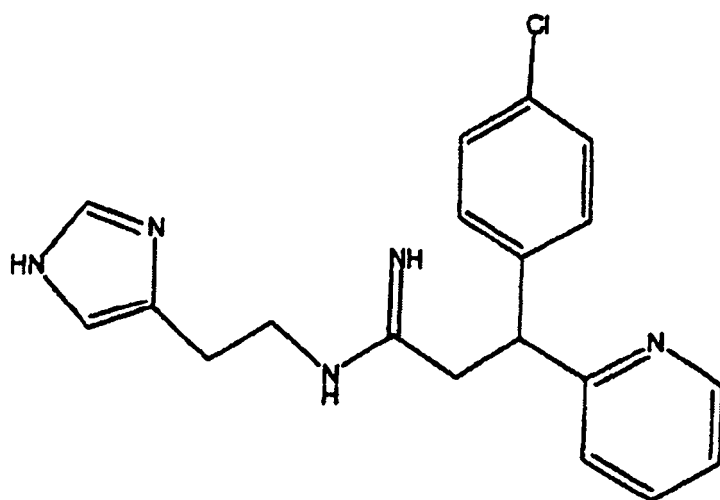


5

10

15

20



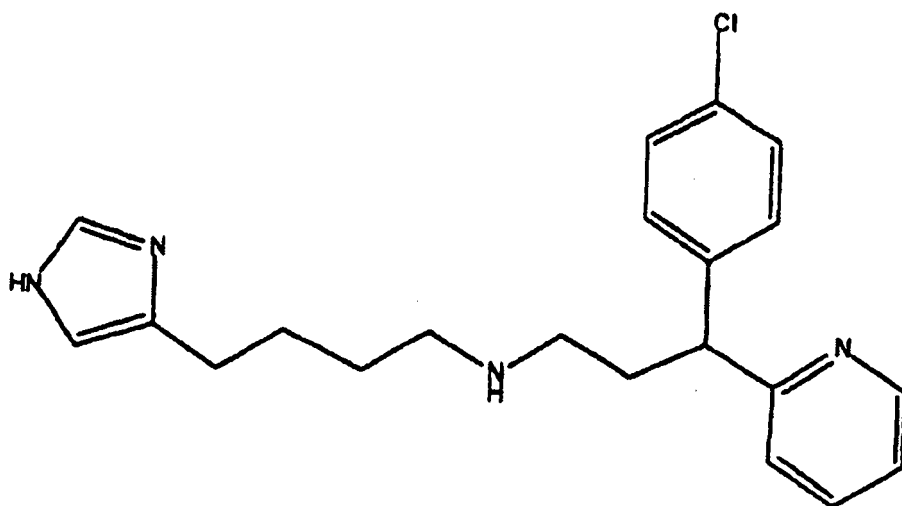
25

30

35

40

45

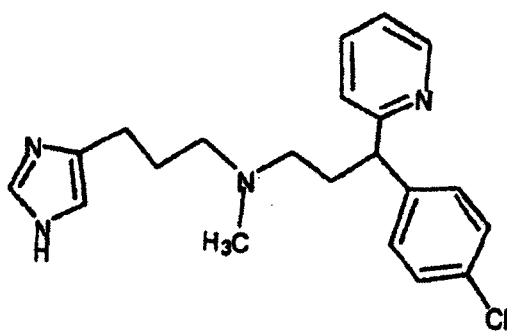


50

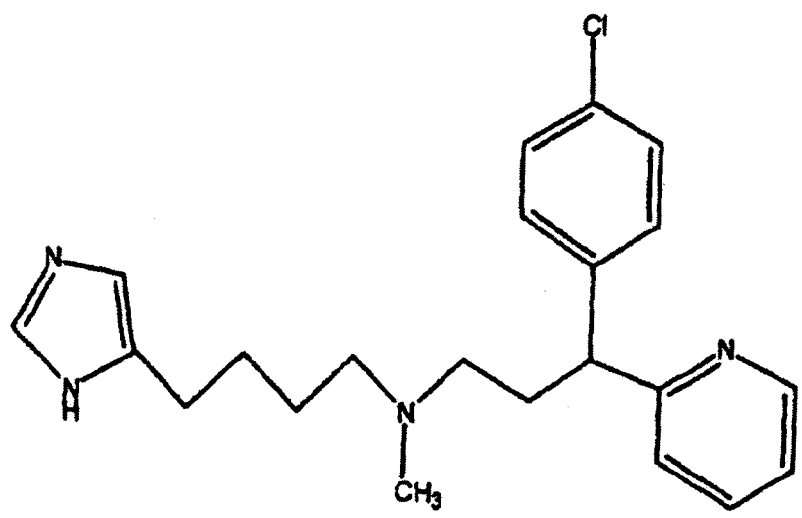
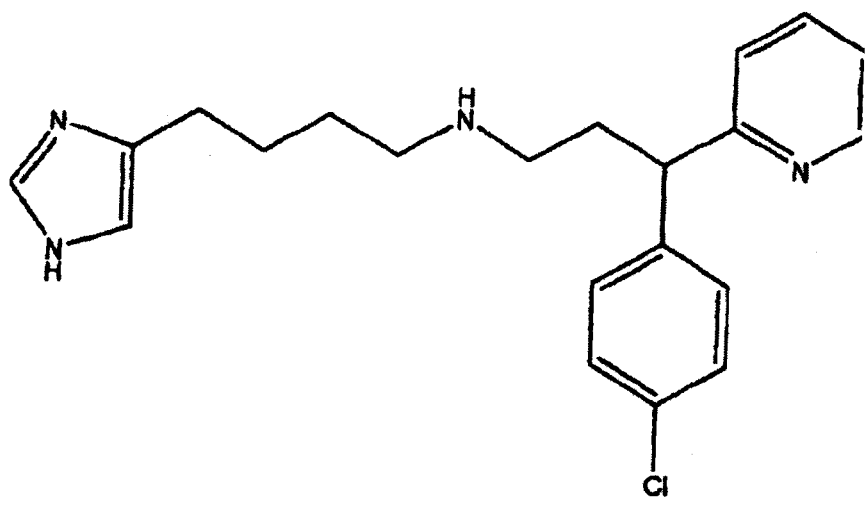
55

60

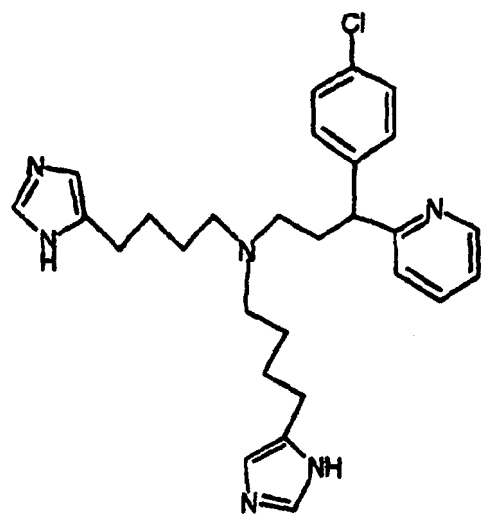
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Y



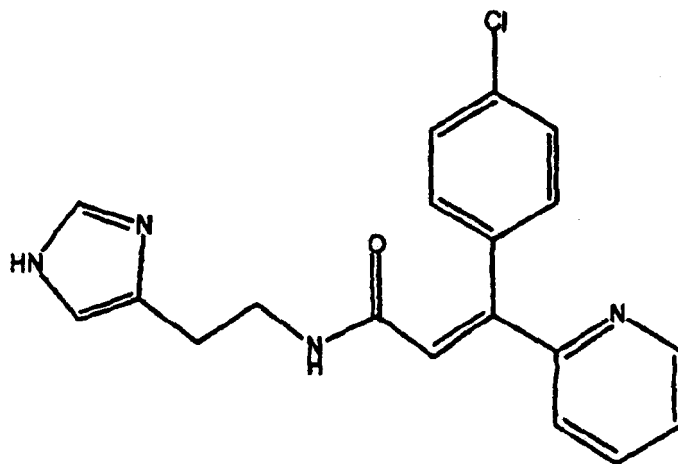
15. Un compuesto de fórmula:

5

10

15

20



o un enantiómero, estereoisómero o tautómero de dicho compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

25

16. Una composición farmacéutica para tratar la inflamación, alergia, congestión nasal, enfermedades del tracto gastrointestinal, enfermedad cardiovascular, trastornos relacionados con el sueño o alteraciones del sistema nervioso central, así como respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia y obesidad, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

35

40

45

50

55

60

65