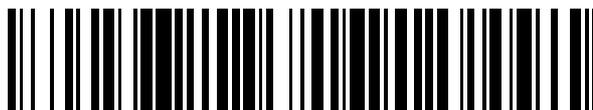


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 171**

51 Int. Cl.:
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C07D 221/22 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 221/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04100891 .3**
96 Fecha de presentación: **09.03.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1512683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **NUEVOS COMPUESTOS OPIÁCEOS, PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN Y PROCEDIMIENTOS DE USO.**

30 Prioridad:
10.03.1998 US 77402 P
10.11.1998 US 107902 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2011

73 Titular/es:
RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE
3040 CORNWALLIS ROAD, P.O. BOX 12194
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709, US

72 Inventor/es:
Carroll, Frank, Ivy;
Mascarella, S., Wayne/o Res. Triangle Institute y
Thomas, James, B

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 370 171 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos opiáceos, procedimientos de preparación y procedimientos de uso

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas y agonistas de receptores opiáceos.

10

Descripción de los antecedentes

El sistema de receptores opiáceos se ha estudiado ampliamente en las últimas ocho décadas, dirigiéndose principalmente a la búsqueda de analgésicos que no tengan la potencial adicción asociada con la morfina. Aunque estos estudios no tuvieron éxito, la comprensión del sistema de opiáceos ha aumentado mucho. Se ha producido un avance significativo en la comprensión de este sistema, al darse cuenta de que la farmacología de los opiáceos se basa en los receptores. Desde esta posición ventajosa, el centro de la investigación se volvió hacia la identificación de los subtipos de receptores con el objetivo final de asignar la función fisiológica específica a los receptores individuales. Hoy en día, se sabe que el sistema de receptores está compuesto de 3 subtipos diferentes OP₁, OP₂ y OP₃ (delta, kappa y mu), ya que se ha clonado cada uno de ellos y se ha mostrado que derivan de 3 cromosomas diferentes. Para una discusión de los receptores opiáceos, véase Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, Volumen 17, 4ª edición, 1996, pág. 858-881. Sin embargo, se conoce menos sobre el número de subtipos dentro de cada una de las ramas principales y aunque se ha aprendido mucho de esto, el proceso de asignación de función a los subtipos todavía es un área activa de investigación.

25

El sistema de receptores opiáceos se ha estudiado ampliamente a lo largo de las últimas ocho décadas, dirigiéndose principalmente a la búsqueda de analgésicos que no tengan la potencial adicción asociada con la morfina. Aunque este esfuerzo no ha tenido éxito hasta la fecha, estudios recientes han destacado el sistema de receptores opiáceos delta como el que tiene el mayor potencial de éxito. Principalmente, se ha mostrado que los agonistas que actúan a través del receptor opiáceo delta modulan el dolor minimizando muchos de los efectos secundarios asociados con la morfina, la cual actúa principalmente en el receptor opiáceo mu. Estos efectos secundarios no deseados incluyen la dependencia física, depresión respiratoria, y problemas de motilidad gastrointestinal. Estos descubrimientos han conducido a un aumento espectacular de los esfuerzos de investigación dirigidos hacia la producción de potentes agonistas de receptores delta muy selectivos. Este esfuerzo ha llevado al descubrimiento de moléculas pequeñas en contraposición a péptidos, debido a su mayor estabilidad in vivo y a su capacidad para penetrar en el sistema nervioso central.

35

I.

El descubrimiento de potentes antagonistas puros de receptores opiáceos muy selectivos ha sido un objetivo en la química médica durante muchos años^{1,2}. Como sondas moleculares, los antagonistas han sido herramientas útiles en el estudio tanto de la estructura como de las funciones fisiológicas del sistema de receptores opiáceos que son muy complejos. Se ha avanzado mucho, como se pone de manifiesto por el elegante trabajo de Portoghese y colaboradores en la década pasada, que finalmente ha conducido al descubrimiento de los antagonistas selectivos del subtipo de receptor delta y kappa basados en naltrexona, la norbinaltorfimina³ (1, nor-BNI) y el naltrindol⁴ (2, NTI), respectivamente. Siguiendo la guía de Portoghese, trabajadores de SmithKline Beecham recientemente han descrito que la octahidroisoquinolina (3, SB 205588) era un antagonista muy potente y selectivo para el receptor delta, de segunda generación, derivado formalmente de la fragmentación del naltrindol⁵. Un objetivo de investigación específico ha sido el descubrimiento de ligandos que se unen de forma reversible y selectiva al receptor de opiáceos, del tipo de compuestos (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina N-sustituida (4a), que presentan actividad antagonista pura⁶. Estos compuestos serán útiles como sondas moleculares para el receptor opiáceo así como potenciales candidatos de fármacos para el tratamiento de drogodependencias y otros trastornos del SNC⁷. Aunque los antagonistas del receptor mu se han usado durante años en la terapia para la drogodependencia, descubrimientos recientes sugieren que los antagonistas del receptor kappa podrían proporcionar una estrategia de tratamiento más eficaz y de efecto prolongado⁸. Se ha preparado una gran variedad de derivados N-sustituídos del compuesto 4a, pero hasta la demostración reciente de la selectividad del receptor mu para el compuesto 5a⁹, ninguno ha mostrado selectividad entre los subtipos de receptores opiáceos. Puesto que la actividad antagonista pura de estos compuestos no depende del N-sustituyente, se esperaría que los múltiples cambios de esta parte de la molécula afectarían a la afinidad de unión y posiblemente a la selectividad del receptor, pero no alterarían su carácter fundamental de antagonista. Esta característica distingue esta clase de antagonistas de los compuestos basados en morfona, que presentan un comportamiento antagonista puro sólo con N-sustituyentes tales como alilo o ciclopropilmetilo, pero no con metilo, etilo o fenilo¹⁰. Actualmente se cree que el N-sustituyente en el compuesto 4a interacciona con un dominio de unión lipófilo que se ha descrito como muy grande o bastante maleable, puesto que una multitud de diferentes tipos de cambios del N-sustituyente proporciona ligandos que presentan una alta afinidad de unión¹¹. También se ha determinado que se logra la máxima potencia y selectividad para el receptor opiáceo mu cuando el N-sustituyente incorpora una identidad lipófila (fenilo o anillo de ciclohexilo) separada del nitrógeno de la

65

piperidina por 3 átomos, como se ilustra con los compuestos 5a-d^{9,11}. La síntesis de los compuestos selectivos para el receptor κ sigue siendo un objetivo importante. Compuestos 5a-d^{9,11}.

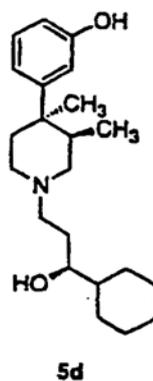
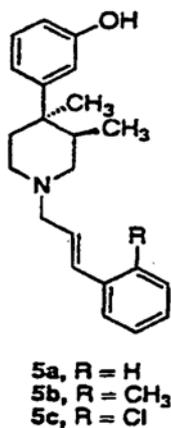
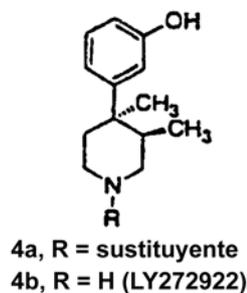
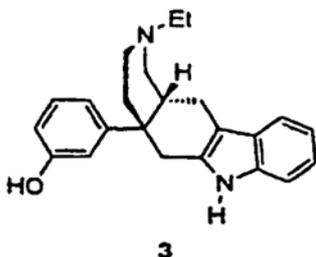
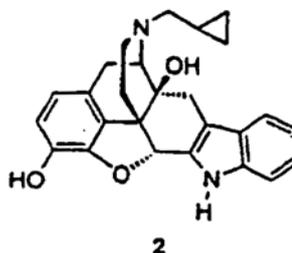
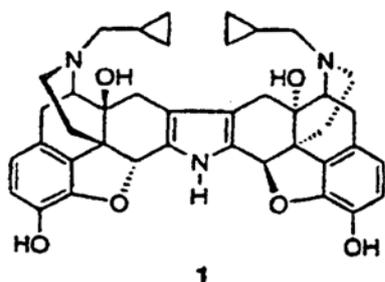
II.

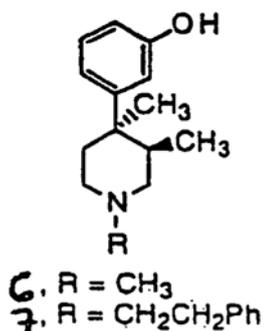
5

Los derivados de la (\pm)-trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina N-sustituídos, tales como los compuestos 6 y 7, se sabe que tienen una potente actividad antagonista pura de opiáceo no selectiva¹²⁻¹⁶. Investigaciones previas de antagonistas de opiáceos de la clase de fenilpiperidinas identificaron el sustituyente 3-metilo y su relación relativa trans con respecto al sustituyente en 4 como necesarios y suficientes para impartir actividad antagonista al agonista 4-(3-hidroxifenil)piperidina¹². Esta característica distingue las fenilpiperidinas de las oximorfonas que se basan en particular en los N-sustituyentes (es decir, alilo, ciclopropilmetilo) para la expresión de la actividad antagonista de opiáceo¹⁷. Estudios adicionales demostraron que el N-sustituyente en los antagonistas de tipo fenilpiperidina controla su potencia y eficacia¹⁵. Por consiguiente, siguen siendo necesarios compuestos que tengan efectos terapéuticos similares a las trans-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas, pero que se basen en diferentes elementos

15

estructurales.





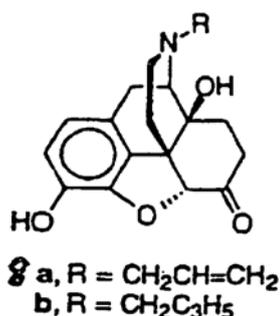
III.

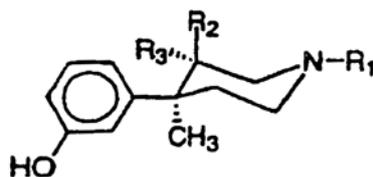
Se han descubierto numerosos tipos de estructuras de agonistas de opiáceos, y algunos como la metadona, meperidina, fentanilo y pentazocina, así como otros, se han convertido en fármacos importantes para el tratamiento del dolor¹⁰. Sin embargo, solo hay unos pocos tipos estructurales que presenten una potente actividad de antagonista de opiáceo puro^{10,7}. El resurgimiento del uso de heroína en los últimos años junto con la eficacia demostrada de los antagonistas de opiáceos para el tratamiento de otras drogodependencias ha promovido un nuevo interés en el desarrollo de nuevos antagonistas para los receptores opiáceos¹⁶.

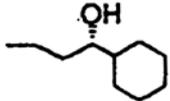
En las últimas dos décadas se ha prestado una atención considerable a los compuestos relacionados con la oximorfona tales como la naloxona (**8a**) y naltrexona (**8b**), en los que la actividad antagonista depende del N-sustituyente¹⁰. Por ejemplo, los estudios pioneros de Portoghese y colaboradores, condujeron al desarrollo de los antagonistas de receptores opiáceos kappa y delata prototípicos, norbinaltorfimina (**1**, nor-BNI) y naltrindol (**2**, NTI).

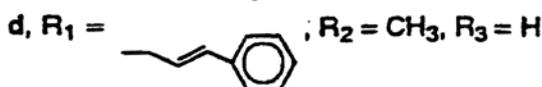
En cambio, la clase de antagonistas puros de tipo trans-3,4-dimetil-(3-hidroxifenil)piperidina N-sustituida (**9a-d**) ha recibido una atención relativamente pequeña. Los estudios con el análogos N-metilo del compuesto **9a**, así como muchos otros análogos N-sustituidos tales como los compuestos **9b**, **9c** (LY255582) y **9d**, mostraron que la actividad antagonista pura dependía del sustituyente 3-metilo y su relación relativa trans con respecto al sustituyente 4-metilo en el anillo de piperidina, y a diferencia del tipo de oximorfona, era independiente de la naturaleza del N-sustituyente^{7,16,17,6,13,14}. Es interesante ver que se encontró que el isómero cis-3,4-dimetilo **9a** era un agonista-antagonista mixto. May y colaboradores¹⁸ publicaron que el 2,9 α -dimetil-5-(3-hidroxifenil)morfano (**10a**), que tenía el grupo 9-metilo en una configuración comparable a la cis-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (**9e**) con el grupo 5-(3-hidroxifenilo) bloqueado en una conformación ecuatorial con respecto al anillo de piperidina en la estructura de morfano, era un antagonista débil pero puro.

No se han descrito ni el 2,9 β -dimetil-5-(3-hidroxifenil)morfano (**10b**) ni el 2,4 β -dimetil-5-(3-hidroxifenil)morfano (**10g**), debido a la falta de accesibilidad sintética a estos isómeros estructurales. Por consiguiente, la preparación sintética satisfactoria de los 2,9 β -morfanos y 2,4 β -morfanos sigue siendo un objetivo importante en el campo de los compuestos de unión a receptores opiáceos.

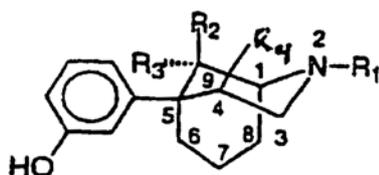




- 9 a, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 b, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 c, $R_1 =$ , $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$



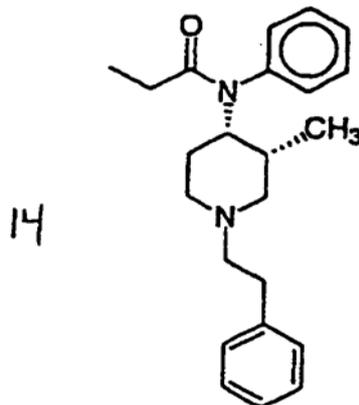
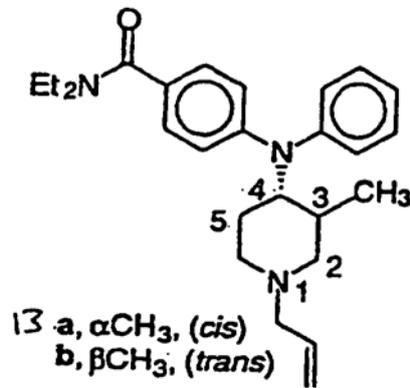
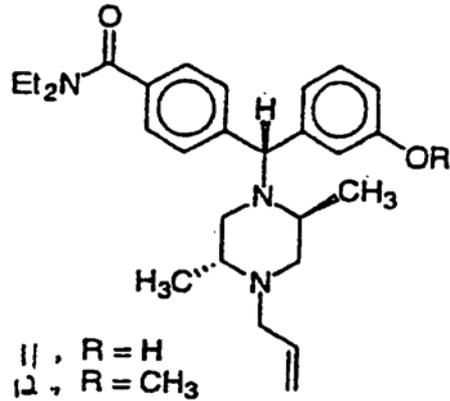
- e, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$



- 10 a, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$
 b, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 c, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 d, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 e, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 f, $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 g, $R_1 = \text{CH}_3$, R_2 y $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$

IV.

- 5 En la búsqueda de analgésicos que tengan un perfil reducido de efectos secundarios con respecto a la morfina, se ha hecho un gran esfuerzo para encontrar opiáceos que operen por los receptores opiáceos δ o κ en contraposición al receptor opiáceo μ que media las acciones de la morfina y sus congéneres¹⁰. BW373U86 (**11**)¹⁹ y SNC-80 (**12**)²⁰ representan una clase de agonistas de opiáceos que se ha descubierto que son selectivos para el receptor opiáceo δ . Debido a la falta de una subestructura mensajero de opiáceo clara (es decir, un componente tiramina similar a las encefalinas), los compuestos **11** y **12** se han denominado ligandos opiáceos no clásicos⁵. La subunidad de piperazina de **11** y **12** no se encuentra normalmente en compuestos que presentan actividad en los receptores opiáceos. En cambio, los compuestos con anillo de piperidina se encuentran en muchas clases diferentes de opiáceos²⁷. Si el átomo de nitrógeno interno en los compuestos **11** ó **12** se transpone con el carbono bencílico, se obtendrán los análogos del anillo de piperidina tales como el compuesto **13**. Incluso aunque hay elementos estructurales comunes entre las estructuras **11** ó **12** y **13**, la diferencia de basicidad esperada entre el grupo amino piperidinilo de **11** ó **12** y la amino sustituido con difenilo de **13** es suficiente para que no se pueda predecir si la similitud sugiere que el compuesto **13** interaccionaría con los receptores opiáceos de forma similar a los compuestos **11** ó **12**. También es interesante destacar que el compuesto **13** tiene algunos elementos estructurales en común con el cis-3-metilfentanilo (**14**)^{21,22}, un ligando opiáceo no clásico selectivo para el receptor de opiáceos μ . Por
- 20 consiguiente, la preparación del compuesto **13** y estructuras relacionadas siguen siendo un objetivo importante.



Referencias

- 5 (1) Dhawan, B.N.; Cesselin, F.; Raghubir, R.; Reisine, T.; Bradley, P.B.; Portoghese, P.S.; Hamon, M., International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567-592.
- (2) Martin, W.R., The evolution of concepts of opioid receptors. En *The Opiate Receptors*, Pasternak, G.W. Eds.; Humana-Press Inc.: New Jersey, 1988, pág. 3-22.
- 10 (3) Portoghese, P.S.; Nagase, H.; Lipkowski, A.W.; Larson, D.L.; Takemori, A.E., Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity [aparece errata publicada en *J. Med. Chem.* 1988 Oct;31(10):2056]. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 83 6-841.

- (4) Portoghese, P.S., An approach to the design of receptor-type-selective non-peptide antagonists of peptidergic receptors: δ opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1991, 34(6), 1757-1762.
- 5 (5) Dondio, G.; Ronzoni, S.; Eggleston, D.S.; Artico, M.; Petrillo, P.; Petrone, G.; Visentin, L.; Farina, C.; Vecchietti, V.; Clarke, G.D., Discovery of a novel class of substituted pyrrolooctahydroisoquinolines as potent and selective δ opioid agonists, based on an extension of the message-address concept. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 3192-3198.
- (6) Zimmerman, D.M.; Nickander, R.; Homg, J.S.; Wong, D.T., New structural concepts for narcotic antagonists
10 defined in a 4-phenylpiperidine series. *Nature* 1978, 275, 332-334.
- (7) Zimmerman, D.M.; Leander, J.D., Invited perspective, selective opioid receptor agonists and antagonists: Research tools and potential therapeutic agents. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 895-902.
- 15 (8) Rothman, R.B.; Gorelick, D.A.; Eichmiller, P.R.; Hill, B.H.; Norbeck, J.; Liberto, J.G., An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. En Problems of Drug Dependence, 1997: Proceedings of the 59th Annual Scientific Meeting, The College on Problems of Drug Dependence; Inc., Harris, L.S. Eds.; U. S. Department of Health and Human Services: Rockville, MD, 1997; Vol. 178, pag. 309.
- 20 (9) Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I., Investigation of the N-substituent conformation governing potency and μ receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41(11), 1980-1990.
- 25 (10) Aldrich, J.V., Analgesics. In Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Wolff, M.E. Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: 1996; Vol. 3: *Therapeutic Agents*.
- (11) Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Cantrell, B.E.; Johnson, B.G.; Reel, J.K.; Snoddy, J.D.; Takemori, A.E.; Zimmerman, D.M., 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists
30 with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2842-2850.
- (12) Zimmerman, D.M.; Smits, S.; Nickander, R., Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. En Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, 1978, pag. 237-247.
35
- (13) Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Nickander, R., *Drug Alcohol Depend.* 1985, 14, 381-402.
- (14) Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Zimmerman, D.M.; Gidda, S.J.; Cantrell,
40 B.E.; Scoepp, D.D.; Johnson, B.G.; Leander, J.D., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2262-2265.
- (15) Evans, D.A.; Mitch, C.H.; Thomas, R.C.; Zimmerman, D.M.; Robey, R.L., Application of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics. *J. Am. Chem. Soc.* 1980,
45 102, 5955-5956.
- (16) Kreek, M.J., Opiates, opioids and addiction. *Mol. Psychiatry* 1996, 1(3), 232-254.
- (17) Zimmerman, D.M.; Gidda, J.S.; Cantrell, B.E.; Schoepp, D.D.; Johnson, B.G.; Leander, J.D., Discovery of a
50 potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *J. Med. Chem.* 1994, 37(15), 2262-2265.
- (18) Awaya, H.; May, E.L.; Aceto, M.D.; Merz, H.; Rogers, M.E.; Harris, L.S., Racemic and optically active 2,9-dimethyl-5-(m-hydroxyphenyl)morphans and pharmacological comparison with the 9-demethyl homologues. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 536-539.
55
- (19) Chang, K.J.; Rigdon, G.C.; Howard, J.L.; McNutt, R.W., A novel potent and selective nonpeptidic delta opioid receptor agonist, BW373U86. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1993, 267, 852-857.
- (20) Calderon, S.N.; Rothman, R.B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J.L.; McNutt, R.W.; Xu, H.; Smith, L.E.; Bilsky,
60 E.J.; Davis, P.; Rice, K.C., Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 19. Synthesis of (+)-4-[(α R)- α -(2S, SR)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide (SNC 80): A highly selective, nonpeptide δ opioid receptor agonist. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2125-2128.
- (21) Van Bever, W.F.; Niemegeers; C.J.E.; Janssen, P.A.J., Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the
65 diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide. *J. Med. Chem.* 1974, 17(10), 1047-1051.

(22) Xu, H.; Kim, C.-H.; Zhu, Y.C.; Weber, R.J.; Rice, K.C.; Rothman, R.B., (+)-cis-Methylfentanyl and its analogs bind pseudoirreversibly to the mu-opioid binding site: Evidence for pseudoallosteric modulation. *Neuropharmacology* 1991, 30, 455-462.

5

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que se unan a receptores opiáceos.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos que sean antagonistas de receptores opiáceos que se unan con alta afinidad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar opiáceos nuevos que sean selectivos para el receptor kappa comparado con los receptores delta y mu.

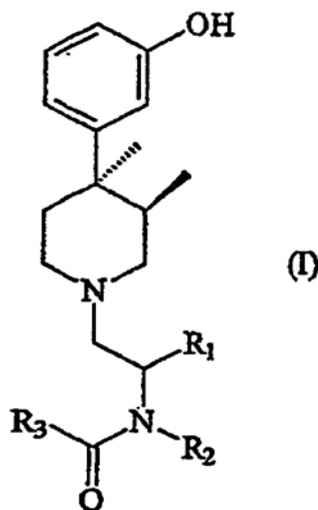
15

Otro objeto de la presente invención es proporcionar opiáceos nuevos que sean selectivos para los receptores mu y kappa comparado con el receptor delta.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar opiáceos nuevos que sean selectivos para el receptor delta comparado con los receptores mu y kappa.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar opiáceos nuevos que sean antagonistas puros en los receptores mu, delta y kappa.

25 Los objetos de la presente invención se pueden lograr con compuestos representados por la fórmula (I), o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:

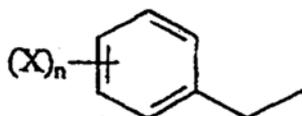
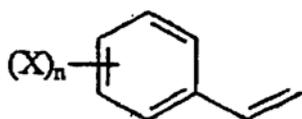
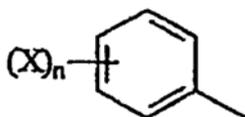
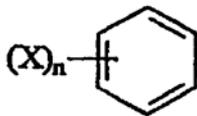


30 en la que

R₁ es hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo butilo secundario, un grupo bencilo o un grupo fenilo;

R₂ es hidrógeno o un grupo metilo; y

35 R₃ es



5 cada X es, independientemente -OH, OMetilo, OEtilo, OBencilo, OnButilo, OFenilo, Metilo, Isopropilo, Butilo, fenilo, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, F, Cl; n es 1 ó 2; y

Los objetos de la presente invención se pueden lograr en especial mediante los compuestos descritos en las reivindicaciones 2, 3, 4, 5 y 7.

10

Los objetos de la presente invención también se pueden lograr mediante los compuestos descritos en la reivindicación 6.

(II)

15

Se obtendrá una apreciación más completa de la invención y de las muchas ventajas asociadas a la misma, cuando se entienda mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considera en relación con los dibujos que acompañan.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- Figura 3: Síntesis de los compuestos (7) como se describen en el ejemplo 1.

25 - Figura 4: Datos del cribado de la biblioteca descrita en el ejemplo 1 con concentración 100 nM contra el ligando selectivo del receptor kappa [³H] U69.595 (porcentaje de inhibición).

30 - Figura 5: Comparación de ensayos de relaciones de unión del radioligando y de GTPγS para el compuesto 8, naltrexona, nor-BNI, compuestos 5d y 5a-c descritos en el ejemplo 1, los derivados de N-trans-cinamilo del compuesto 4b. Los datos de unión del radioligando y de GITγS para los compuestos 5a-d se tomaron de la ref. 9 citada en el ejemplo 1.

- Figura. 7: Representación estructural de (a) Naltrexona, (b) 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina, y (c) 8a-metil-4a-(3-hidroxifenil)-octahidrobenc[e]isoquinolino (Ejemplo 2).

- Figura 13: Representación conformacional de naltrexona (1b), 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina N-sustituida, y 2-alkil-9β-5-(3-hidroxifenil)morfano. Estos compuestos se describen en el ejemplo 4.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos que contienen un grupo de piperidinilo. Se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen una variedad de actividades diferentes cuando se unen a los receptores opiáceos.

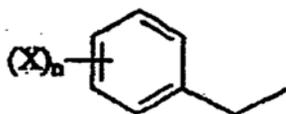
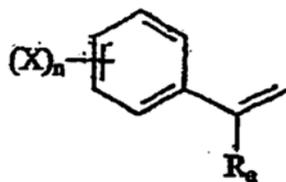
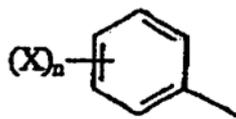
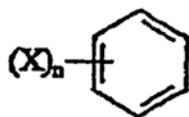
10 Compuestos de fórmula (I)

En la fórmula (I), R₁ es como ya se ha definido antes.

R₂ en la fórmula (I) es como se ha definido antes.

15

Preferiblemente, R₂ es hidrógeno, R₃ en la fórmula (I) es uno de los siguientes grupos:



20 En estos grupos, el anillo de fenilo está sustituido con 1 ó 2 grupos X, y cada X es independientemente como ya se ha definido antes.

Los grupos X preferidos son cloro, flúor, -OH y -OCH₃. Preferiblemente, a es 1. El o los grupos X pueden estar situados en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Se prefiere la posición *para*, en especial cuando X es -OH.

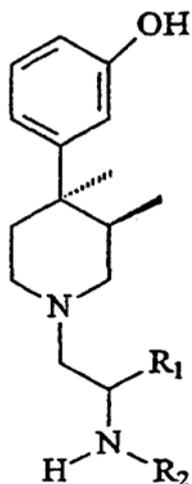
25

La configuración absoluta del átomo de carbono al que está unido R, puede ser (R) o (S). Se prefiere la configuración (S).

30 Los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente opiáceos con afinidad preferente por los receptores opiáceos μ/κ y una afinidad comparablemente menor por los receptores δ. En una realización preferida, estos compuestos son antagonistas puros. La relación de afinidad para el receptor δ al receptor κ (δ/κ) puede ser al menos 1,5, preferiblemente al menos 2,0, más preferiblemente al menos 20, todavía más preferiblemente al menos 100, incluso

todavía más preferiblemente al menos 750 y los más preferiblemente al menos 800. La relación μ/κ puede ser de 0,002 a 500.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando técnicas sintéticas bien conocidas, por condensación de un ácido fórmula $R_3\text{-CO}_2\text{H}$ con una amina representada por la fórmula:



El ácido se convierte preferiblemente en un éster activado con el fin de acoplarse con la amina. Se prefiere un éster BOP. En una realización particularmente preferida, se pueden sintetizar y evaluar simultáneamente una variedad de compuestos dentro del alcance de la fórmula (I), usando técnicas de síntesis combinatoria bien establecida, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1.

Los compuestos (I) y compuestos de la reivindicación 6 pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable por protonación de la amina con un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, acético y fórmico.

Las selectividades de los receptores discutidos antes se determinan basándose en las afinidades de unión en los receptores indicados.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para unirse a receptores opiáceos. Dicha unión se puede llevar a cabo poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Por supuesto, dicho contacto se lleva a cabo preferiblemente en un medio acuoso, preferiblemente a una fuerza iónica, pH, etc. significativamente relevantes.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar pacientes que padecen estados patológicos que mejoran mediante la unión a receptores opiáceos. Dichos estados patológicos incluyen la adicción a la heroína, dolor, es decir, los compuestos se usan como analgésicos. Los compuestos de la invención también se pueden usar para invertir la depresión respiratoria inducida por el receptor mu, como agentes citostáticos, como agentes antimigraña, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como viricidas, para tratar la diarrea, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadicción, como agentes antitabaquismo, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, o para tratar la obesidad.

Los compuestos se pueden administrar en una cantidad eficaz por cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, intravenosa o intramuscular. Cuando se administran así, los compuestos de la invención se pueden combinar con cualquiera de los vehículos y aditivos farmacéuticos bien conocidos, que se usan habitualmente en dichas composiciones farmacéuticas. Para una discusión de las formas farmacéuticas, vehículos, aditivos, farmacodinámica, etc., véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4ª edición, Vol. 18, 1996, pág. 480-590, incorporado en el presente documento por referencia. El paciente preferiblemente es un mamífero, siendo especialmente preferidos los pacientes humanos.

Habiendo descrito esta invención en general, se obtendrá una mayor comprensión por referencia a algunos ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento con propósitos solo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes salvo que se especifique lo contrario. En cada uno de los ejemplos, la numeración de los compuestos y de las referencias citadas es específica de cada ejemplo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5

Identificación de opiáceos selectivos para los receptores opiáceos

Resumen

- 10 Se preparó una biblioteca de compuestos de 3 componentes en paralelo usando una metodología sintética en fase de disolución simultánea y múltiple. Los compuestos incorporaban un grupo (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina como uno de los monómeros. Los otros dos monómeros que incluían aminoácidos protegidos con Boc N-sustituidos o no sustituidos y una variedad de ácidos aril-carboxílicos sustituidos, se seleccionaron para añadir diversidad química. El cribado de estos compuestos en experimentos de unión competitiva con el ligando selectivo para el receptor opiáceo kappa [^3H]U69.593 condujo a la identificación de un ligando selectivo para el receptor opiáceo κ , la N-((2'S)-[3-(4-hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (8, RTI-5989-29). Estudios de SAR (relación estructura-actividad) adicionales sugerían que el compuesto 8 tiene sitios lipófilos y de enlaces de hidrógeno que son importantes para su potencia y selectividad en el receptor opiáceo. Los sitios parece que existen predominantemente dentro del receptor kappa, puesto que la selectividad surge de una pérdida de afinidad de 530 veces del compuesto 8 por el receptor mu y un aumento de afinidad de 18 veces para el receptor kappa con respecto al ligando selectivo para el receptor mu, la (+)-N-[trans-4-fenil-2-butenil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (5a). Este grado de selectividad observado en los experimentos de unión de radioligandos no se observó en el ensayo funcional. De acuerdo con su capacidad para inhibir la unión estimulada por agonista de [^{35}S]GTP γ S en los tres receptores opiáceos, el compuesto 8 se comporta como un antagonista puro de receptores opiáceos mu/kappa con afinidad insignificante por el receptor delta.

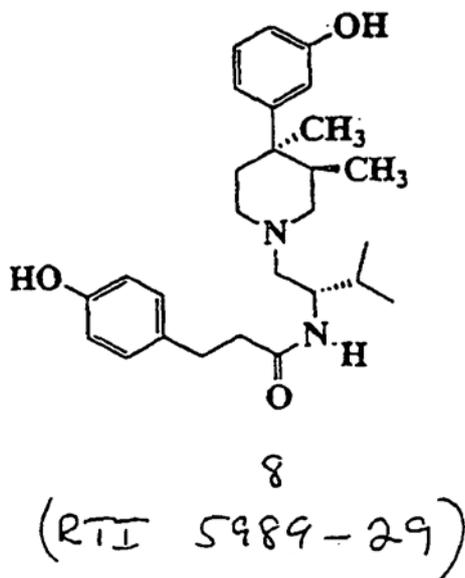
Química

- 30 El acoplamiento de la (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (4b) (Figura 3) con un aminoácido protegido con terc-butoxicarbonilo (protegido con Boc) seguido de la eliminación del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético (IFA) en cloruro de metileno, seguido de reducción usando una disolución en tetrahidrofurano (THF) de complejo de borano-sulfuro de dimetilo, dio las aminas intermedias (6a-k) con rendimientos de 15-78% (Figura 3): Estos compuestos intermedios **6** se sometieron a cromatografía en columna o a cristalización, según fuera necesario, para obtener los compuestos puros. Los productos finales (**7**) se prepararon en viales de centello por formación del enlace amídico por acoplamiento de una amplia variedad de ácidos carboxílicos disponibles en el comercio. En la sección experimental de este ejemplo se da una lista representativa de dichos ácidos carboxílicos. Se usó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) en THF como el reactivo de acoplamiento que proporcionó productos muy limpios después del tratamiento acuoso. Estos compuestos se usaron directamente en el cribado sin purificación adicional. Los compuestos puros para el análisis de SAR se obtuvieron por purificación de muestras de la biblioteca o por síntesis de compuestos individuales por metodología sintética convencional y se caracterizaron por EM, RMN ^1H y análisis elemental.

Resultados y discusión

- 45 Los resultados del cribado de la biblioteca de 288 compuestos en la unión competitiva frente al ligando selectivo para el receptor opiáceo kappa [^3H]U69.593 se ilustran de forma gráfica en la figura 6. Varios compuestos mostraron inhibición significativa de unión del radioligando con concentración 10 nM, siendo el mejor el compuesto **8** (placa 4, pocillo 20, 71%) (Figura 6). Los datos del % de inhibición de la unión de [^3H]U69.593 por los compuestos seleccionados de la biblioteca **8-23** 100 nM se listan en la Tabla 1.

50



Un análisis comparativo de las estructuras relacionadas con los compuestos **9-23**, que tienen menos afinidad de unión con respecto al compuesto **8**, ilustra fácilmente la importancia de la unión al receptor kappa de cada subunidad estructural del grupo R_3 (Tabla 1). El compuesto **9**, un diastereoisómero del compuesto **8**, en el que el carbono al que está conectado el grupo isopropilo R_1 tiene la estereoquímica opuesta, presenta menor afinidad de unión (11%) por el receptor opiáceo kappa. La sensibilidad a la orientación (R o S) en este centro estereogénico sugiere que el grupo isopropilo puede estar trabajando en tándem con otra característica estructural de la unidad R_3 tanto para aumentar la unión en el compuesto **8** como la disminuir la unión en el compuesto **9**. La diferencia de afinidad de los compuestos **8** (71%) y **10** (28%) sugiere que el sustituyente 4-hidroxilo en el compuesto **8** es más eficaz con alta afinidad de unión al receptor kappa. Además, la menor inhibición presentada por los compuestos **11** (20%) y **12** (25%) que tienen sustituyentes hidroxilo en *meta* y *orto*, respectivamente, apunta a la posición *para* del grupo *para*-hidroxilo como la posición óptima. El hecho de que el compuesto **19**, que carece de grupo isopropilo pero tiene el sustituyente *para*-hidroxifenilpropiónico, presente menor afinidad (11% frente a 71%) con respecto al compuesto **8**, es un apoyo adicional a la importancia de los grupos R_1 isopropilo y 4-hidroxifenilo para la unión selectiva al receptor kappa. La baja afinidad del compuesto **20** (20%) que tiene un sustituyente metilo en la posición (R_1), muestra que un grupo metilo puede ser menos eficaz que el grupo isopropilo. Esto refuerza la idea de que tanto el grupo isopropilo (R_1) como el grupo 4-hidroxifenilo para R_3 están trabajando juntos para producir una alta afinidad de unión en el receptor opiáceo kappa del compuesto **8**. Los resultados para el compuesto **13** (6%) sugieren que dos grupos metileno son más eficaces entre el anillo de fenilo y la amida carboxílica en la diversidad de elementos de R_3 , supuestamente debido a que el grupo *para*-hidroxilo no puede alcanzar su sitio de interacción en el derivado truncado. Además, la menor inhibición de la unión para el compuesto **14** (15%) que incorpora un doble enlace *trans* en la cadena de conexión, muestra que la longitud de la cadena no es óptima para impartir una alta afinidad de unión, lo que implica que también es preferida la flexibilidad en esta cadena de carbonos para proporcionar un alineamiento adecuado del ligando y el receptor. La menor afinidad del derivado 4-fluoro **15** (26%) y el derivado 4-metoxi **18** (16%) apoyan la idea de que existe un enlace de hidrógeno entre el ligando **8** y el receptor, siendo el compuesto **8** el que dona el hidrógeno. Esto también lo apoya la menor afinidad del derivado 3,4-hidroxilo **16** (31%) que puede formar enlace de hidrógeno interno y el derivado 3-metoxi-4-hidroxi **17** (42%) cuyo enlace de hidrógeno podría estar estéricamente dificultado por interferencia de un grupo metoxi adyacente. Es interesante ver que todos los compuestos que tienen metilo y no hidrógeno como segundo elemento de diversidad R_2 , **21** (0%), **22** (1%), y **23** (7%) presentaban una afinidad de unión muy baja, normalmente en niveles de valores base (blanco de DMSO). Al parecer, la posición R_2 preferiblemente no está sustituida. Estos resultados sugieren que el grupo amida puede ser parte de una interacción de enlace de hidrógeno separada para poner el isopropilo R_1 y anillo de *p*-hidroxifenilo R_3 claves en sus posiciones correctas para una interacción fuerte con el receptor. Alternativamente, el sustituyente N-metilo puede disminuir la afinidad del ligando por interacciones estéricas repulsivas.

Considerados juntos, estos datos sugieren que la alta afinidad de unión presentada por el compuesto **8** es el resultado de una combinación de varias características estructurales presentes en su N-sustituyente. Estas incluyen un grupo 4-hidroxilo en el anillo de fenilo colgante del grupo R_3 , la longitud y flexibilidad de la cadena de carbonos que conecta este anillo al carbonilo de la amida y la presencia de un grupo isopropilo beta (posición R_1) con una configuración S en el centro estereogénico adyacente. El análisis de los datos sugiere que las interacciones estabilizantes fundamentales podrían estar relacionadas con la unión de los sustituyentes hidroxilo e isopropilo con los otros átomos de la subestructura del N-sustituyente que actúan para mantener estos dos elementos de unión en posiciones óptimas de superposición dentro del sitio receptor. Alternativamente, el grupo isopropilo podría estar actuando para alterar la conformación de la molécula para proporcionar el mejor alineamiento de la cadena lateral de

ácido 4-hidroxifenilpropiónico con su sitio de unión.

Con el fin de obtener información adicional de la SAR, se preparó para el estudio una muestra pura del compuesto **8** junto con los compuestos **24-27** que varían solo en la posición R₁. La tabla 2 lista los valores de K_i para estos derivados en los receptores opiáceos mu y kappa junto con los valores de K_i para el compuesto de referencia selectivo para mu **5a**, naltrexona, y el antagonista selectivo para el receptor kappa nor-BNI. El ensayo para el receptor delta no se llevó a cabo para los compuestos **24-27** ya que todos los derivados previos del compuesto **8** no habían mostrado afinidad por este subtipo de receptor. Este estudio puso de manifiesto que el compuesto **8** no solo se une activamente al receptor kappa (K_i = 6,9 nM) sino que también tiene una selectividad de 57 veces por el receptor kappa frente al mu (K_i = 393 nM) y una selectividad de >870 veces por el receptor kappa frente al delta (K_i >5700 nM). Por lo tanto, el compuesto **8** presenta un alto grado de selectividad por el subtipo de receptor opiáceo kappa^{1,2}. Nor-BNI (**1**) tiene una mayor afinidad por el receptor kappa que el compuesto **8** y tiene una mayor selectividad por el receptor kappa con respecto al receptor mu. Sin embargo, el compuesto **8** es más selectivo por el receptor kappa con respecto al receptor delta. Una parte de estas diferencias podría deberse al uso de diferentes tejidos y radioligandos.

Los datos para el compuesto con sustituyente beta-isobutilo **24**, que resulta formalmente de la inserción de un metileno entre el grupo isopropilo y su centro estereogénico adyacente del compuesto **8**, presentan una pérdida de afinidad por el receptor kappa mientras que mantienen la misma afinidad por el receptor mu que el compuesto **8**. El efecto neto es una pérdida de selectividad entre los subtipos de receptores mu y kappa. El compuesto **26** (R₁ = ciclopropilo) presenta una pérdida de afinidad similar por el receptor kappa y gana afinidad por el receptor mu produciendo una pérdida de selectividad similar. El compuesto **25** con un grupo R₁ sec-butilo presenta una ligera disminución en la potencia tanto en el receptor kappa como en mu pero retiene la selectividad, aunque su magnitud es menor con respecto al compuesto **8**. El compuesto **27** (R₁ = bencilo) presentaba un perfil de unión completamente diferente del observado en el compuesto **8** con un gran aumento de la potencia en el receptor mu y pérdida simultánea de la potencia en el receptor kappa. Esto no era inesperado puesto que el compuesto **27**, preparado a partir del aminoácido fenilalanina, tiene un N-sustituyente con un anillo de fenilo separado del anillo de piperidina por tres grupos metilo que se sabe que favorecen la unión al receptor mu^{1,2}. Por esta razón se excluyó el uso de la fenilalanina en la síntesis de la biblioteca. En general, los comportamientos de los diferentes derivados en R₁ del compuesto **8** indican que el tamaño del grupo lipófilo en la posición R₁ es importante tanto para la potencia como para la selectividad del ligando por el subtipo de receptor. Además, los datos apoyan la hipótesis de que el grupo isopropilo en el compuesto **8** no altera simplemente la conformación de la cadena lateral sino que interacciona con el receptor directamente en una interacción estabilizante del ligando.

La actividad agonista/antagonista del compuesto **8** se midió determinando su capacidad para estimular o invertir la unión estimulada por el agonista de opiáceo del análogo de GTP no hidrolizable [³⁵S]GTPγS, en los ensayos de los 3 receptores opiáceos (Tabla 3). La tabla 3 incluye los datos obtenidos para la naltrexona, el antagonista puro opiáceo no selectivo estándar nor-BNI, el antagonista selectivo del receptor kappa prototípico, y el potente antagonista opiáceo favorable para el receptor mu (**5a**). La selectividad por el receptor kappa presentada por el compuesto **8** en el ensayo de inhibición de la unión del radioligando no se observó en el ensayo funcional de [³⁵S]GTPγS. Esa no es una situación atípica; los resultados de unión de radioligandos a menudo difieren sustancialmente de los vistos en ensayos funcionales, pero normalmente implican agonistas. Los antagonistas, naltrexona, normalmente presentan relaciones de unión K_i (radioligando)/K_i (GTPγS) cercanas a la unidad, mientras que se han observado relaciones mayores de la unidad para antagonistas de la serie de *trans*-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina N-sustituida¹. Este fenómeno se ilustra de forma gráfica en la figura 5. Los derivados de *trans*-cinamilo **5a-c** y el compuesto **5d** presentan relaciones de unión K_i (radioligando)/K_i (GTPγS) mayores que la unidad en los ensayos de los receptores mu y kappa, que es claramente diferente de la respuesta demostrada por la naltrexona. En el presente caso, se encuentra que el compuesto **8** se comporta como la naltrexona en los ensayos del receptor kappa con una relación cercana a la unidad, lo cual es muy distinto del comportamiento observado para los compuestos **5a-c** y **5d**, que presentan relaciones de 118, 228, 63 y 85, respectivamente. Por otra parte, en el ensayo del receptor mu, el compuesto **8** con una relación de 54 se comporta como los compuestos **5a-c** y **5d** que dan relaciones de 19, 66, 43 y 15. Esta respuesta diferente del compuesto **8** en el ensayo de [³⁵S]GTPγS es suficientemente grande para reducir la selectividad por el receptor kappa observada para el compuesto **8** en los ensayos de unión de radioligando. Obsérvese que las relaciones de unión de K_i (radioligando)/K_i (GTP) para nor-BNI en el receptor mu y kappa son 2,8 y 7,36, respectivamente.

Conclusiones

La identificación del compuesto **8**, que presenta un perfil muy selectivo de inhibición de la unión del radioligando al receptor kappa frente al mu y un potente perfil de antagonista de opiáceo mu/kappa, demuestra la eficacia del procedimiento de biblioteca alterada para conducir a la generación del compuesto. Puesto que tanto los receptores mu como kappa pueden ser importantes en la adicción a la heroína, el compuesto **8** debería ser útil como medicamento para el tratamiento de la adicción a la heroína.

Sección experimental

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de tubo capilar Thomas-Hoover y no están corregidos. Los análisis elementales se obtuvieron de Atlantic Microlabs, Inc. y están dentro de $\pm 0,4\%$ de los valores calculados.

- 5 Todas las rotaciones ópticas se determinaron en la línea D del sodio usando un polarímetro Rudolph Research Autopol III (cubeta de 1-dm). Los espectros de RMN ^1H se determinaron en un espectrómetro Bruker WM-250 usando tetrametilsilano como referencia interna. Se usó gel de sílice 60 (n° de malla 230-400) para todas las cromatografías en columna. Los datos de espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas de electropulverización Finnegan LCQ en modo de iones positivos y a presión atmosférica. Todas las reacciones se
- 10 siguieron por cromatografía en capa fina usando placas de gel de sílice 60 para TLC Whatman y se visualizaron por UV, tratamiento usando ácido fosfomolibdico al 5% en etanol y/o exposición a vapores de yodo. Todos los disolventes eran de calidad reactivo. El tetrahidrofurano y el éter dietílico se secaron sobre benzofenona-cetilo sódico y se destilaron antes de usar. El cloruro de metileno se destiló sobre hidruro de calcio antes de usar.
- 15 **Procedimiento general para introducir la diversidad de elementos R_1 y R_2 en la estructura 6.** Se combinaron la (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (**4b**) (11,5 mmol), el aminoácido protegido con Boc adecuado (11,5 mmol) y el reactivo BOP (11,5 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente, y a esto se le añadió inmediatamente trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (25,3 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en éter dietílico (500 ml) y agua (150 ml) en un embudo de separación. La mezcla se agitó y se separó la capa
- 20 acuosa. Este procedimiento se repitió usando 150 ml de disolución saturada de NaHCO_3 y 150 ml de salmuera. La capa orgánica se diluyó con hexano hasta estar turbia y se secó (Na_2SO_4), se concentró a presión reducida y después se disolvió en 100 ml de cloroformo (conservado sobre K_2CO_3) y se volvió a concentrar. Esta se puso en un sistema de alto vacío para separar el disolvente residual, dando un sólido esponjoso amarillo/blanco.
- 25 Después de permanecer con vacío en la bomba durante la noche, este material que no estaba puro se disolvió en 45 ml de cloruro de metileno y se enfrió a -20°C (metanol/hielo). Se le añadió ácido trifluoroacético puro en porciones de 10 ml a lo largo de 2 min para dar una adición total de 30 ml. La mezcla entera se agitó durante exactamente 30 min y después se retiró el baño de enfriamiento durante exactamente 30 min. En este punto, la mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 1 litro que contenía una barra agitadora grande y una mezcla agitada
- 30 rápidamente de disolución saturada de bicarbonato (400 ml) y cloroformo (150 ml). Tras completarse la adición, se verificó que el pH de la mezcla fuera 10 y se ajustó con bicarbonato sódico sólido, si era necesario. Esta mezcla se vertió en un embudo de separación. Los compuestos orgánicos precipitados se aclararon en el embudo de separación usando una pequeña cantidad de metanol. El vaso de precipitados después se aclaró con una pequeña cantidad de agua que se añadió al embudo de separación. Las capas se agitaron, se separaron y la capa acuosa se
- 35 extrajo 5 veces más usando cloruro de metileno:THF 3:1. Se observó que los compuestos con grupos R_1 pequeños requerían extracciones adicionales y/o saturación de la capa acuosa con cloruro sódico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se separó a presión reducida. Después, el material se puso en una bomba de vacío para dar un sólido espumoso amarillo.
- 40 El material no purificado de la etapa de desprotección se disolvió en THF (150 ml) y se enfrió a -20°C (metanol/hielo). A esta mezcla agitada se añadió, gota a gota, una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo, 2 M en THF (110 mmol). Después la disolución se calentó y se mantuvo a reflujo durante 3 h, y después de este tiempo la disolución se enfrió a -20°C y se le añadió con cuidado, gota a gota, metanol (72 ml). Esta mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron 16,4 ml de HCl 1 M en éter dietílico, la disolución se dejó
- 45 con agitación durante 20 min, y los disolventes se separaron en un rotavapor. El residuo resultante se repartió entre cloruro de metileno:tetrahidrofurano 3:1 y agua, el pH se ajustó a 10 con disolución saturada de bicarbonato sódico, y la capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo varias veces con cloruro de metileno:tetrahidrofurano 3:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se separó el disolvente. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que se preparó mediante empaquetamiento de la suspensión con cloroformo. Los compuestos impuros se cargaron en la columna en forma de una disolución en
- 50 cloroformo. La elución se llevó a cabo con cloroformo solo seguido de metanol al 3% hasta metanol al 10% en cloroformo, según se necesitara para eluir los compuestos deseados. Las fracciones con producto se combinaron y el disolvente se separó en un rotavapor. Este material se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo caliente y se dejó cristalizar. El material cristalino se aisló por filtración seguido de lavado con una pequeña cantidad
- 55 de acetato de etilo enfriado con hielo y se usó directamente en la siguiente etapa después de secado durante la noche en un horno a vacío.
- Introducción del elemento de diversidad R_3 en la estructura 7.** La diamina 6 pura adecuada, producida en la etapa previa (0,05 mmol x el número de derivados que se han preparado), se disolvió en THF (2 ml x el número de
- 60 derivados que se han preparado), y se le añadió TEA (0,1 mmol x el número de derivados que se han preparado). Después, en viales de centelleo de 20 ml, previamente etiquetados, que contenían una barra agitadora, se añadió uno de los ácidos carboxílicos elegidos (0,05 mmol). A este se añadió la fracción adecuada de la mezcla de diamina/TEA/THF seguido de 50 μl de una disolución 1 M de reactivo BOP en dimetilformamida (DMF). Después, el vial se tapó con una tapa revestida de teflón y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este
- 65 tiempo, se añadieron al vial 4 ml de éter dietílico y 2 ml de agua. Después de agitar y dejar que las capas se

depositaran, la capa acuosa se extrajo con una pipeta. Después, se añadieron 2 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico y se repitió el procedimiento. A esto le siguió un lavado similar con disolución saturada de cloruro sódico. Se añadió sulfato sódico al vial, y después de secar, la mezcla se transfirió con pipeta a un vial de centelleo de 20 ml, previamente etiquetado y pesado, mediante una pipeta Pasteur 6-in que contenía un pequeño tapón de algodón. Después de esto, se añadieron 2 ml de cloroformo al agente de secado y se agitó el vial, después de lo cual el cloroformo del aclarado se filtró como antes. Los viales de recolección se pusieron en una salida de nitrógeno y se dejó que se evaporaran. Una vez separado el disolvente, los viales se pusieron en un desecador con alto vacío y se dejaron en reposo durante la noche. Los viales se pesaron de nuevo, y el rendimiento bruto se determinó por la diferencia. Puesto que los estudios piloto mostraron que la reacción de acoplamiento con BOP producía muestras muy limpias, los productos se usaron sin más purificación, y se consideró que la pureza era de 100%.

Antes del cribado, todos los compuestos se diluyeron hasta una concentración 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). La dilución se llevó a cabo determinando los mmol/vial medios para cada lote de 20 reacciones usando una hoja de cálculo de Excel 3.0. Los pesos que se desviaban de la media en $\pm 10\%$ se agruparon en un segundo y tercer grupo por encima y por debajo de la media. Estos también se promediaron con los mismos parámetros. Los compuestos que no caían dentro de los grupos anteriores se diluyeron individualmente de acuerdo con su peso. Este procedimiento permitía llevar a cabo la dilución de la muestra usando un número mínimo de suministros de volúmenes diferentes de DMSO. Una vez diluidas a 10 mM, se extrajeron muestras de 1 ml de cada vial y se pusieron en las filas A y E (un compuesto/pocillo) de una placa de microvaloración de polipropileno de 1 ml x 96 pocillos. Después se llevaron a cabo diluciones seriadas usando dispositivos de pipeta de multicanales Matrix que suministraban una disolución 1 mM a las filas B y F y una disolución 0,1 mM a las filas C y G. Una vez transferidos todos los compuestos a las placas y diluidos a la concentración adecuada, las placas se pusieron en el refrigerador antes del ensayo.

25 **N-(2'-Aminoetil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6a)**

Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-glicina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 15% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,13-7,062 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,77-6,74 (m, 2H), 6,59-6,55 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 3H), 2,5 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 2,46-2,27 (m, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,6 (d, 2H, J = 3,1 Hz), 1,68 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 1,29 (s, 3H), 0,89 (d, 3H, J = 7,0 Hz); RMN ^{13}C (MeOH-d₄) δ 158,5, 152,9, 130,0, 117,9, 113,9, 113,3, 61,6, 57,1, 51,5, 40,2, 39,5, 39,1, 32,0, 28,2, 16,7. MS (electropulverización) M+ 1 = 249. Calculado = 249.

N-(2'-Metilaminoetil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6b). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-sarcosina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 32% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,9 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,77 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,52 (td, 1H), 2,37 (td, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,69 (d ancho, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,89 (d, 3H, J = 7,0 Hz); RMN ^{13}C (MeOH-d₄) δ 130,0, 118,0, 113,8, 113,3, 57,4, 56,7, 51,1, 48,2, 40,2, 39,4, 35,0, 31,9, 28,1, 16,6. MS (electropulverización) M + 1 = 263. Calculado = 263.

40

N-[(2'S)-Aminopropil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6c).

Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-alanina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 56% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,11-7,08 (t, 1H, J=7,7), 6,78-6,76 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59-6,57 (d, 1H), 2,953-2,902 (m, 1H), 2,874-2,826 (m, 2H), 2,676-2,647 (dd, 1H), 2,618-2,559 (m, 2H), 2,548 (s, 3H), 2,541-2,400 (td, 1H), 2,342-2,284 (td, 1H), 2,030-2,002 (m, 1H), 1,613-1,587 (d ancho, 1H), 1,303 (s, 3H), 0,800-0,786 (d, 3H, J = 7,0); RMN ^{13}C (MeOH-d₄) δ 130,0, 118,0, 113,8, 113,3, 57,4, 56,7, 51,1, 48,2, 40,2, 39,4, 35,0, 31,9, 28,1, 16,6. MS (electropulverización) M + 1 = 263. Calculado = 263.

50 **N-[(2'S)-(Metilamino)propil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6d).** Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-N-metil-L-alanina¹⁷ y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 33% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,18 (t, 1H, J=7,9 Hz), 6,76 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,61-2,47 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,56 (dd, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,03 (d, 3H, J=6,2 Hz), 0,65 (d, 3H, J=6,9 Hz); RMN ^{13}C (MeOH-d₄) δ 158,4, 153,3, 130,1, 117,9, 113,7, 113,3, 65,1, 56,0, 52,9, 52,9, 40,0, 39,5, 33,7, 31,9, 28,0, 17,3, 16,7. MS (electropulverización) M + 1 = 277. Calculado = 277.

N-[(2'S)-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6e). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-valina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 78% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,126-7,062 (t, 1H), 6,769-6,735 (m, 2H), 6,603-6,558 (m, 1H), 2,657-2,179 (m, 8H), 2,000 (s ancho, 1H), 1,583-1,502 (m, 2H), 1,294 (s, 3H), 0,978-0,912 (q, 6H), 0,789-0,761 (d, 3H); RMN ^{13}C (MeOH-d₄) δ 158,5, 153,3, 130,1, 117,8, 113,8, 113,3, 63,4, 55,8, 54,1, 53,3, 40,0, 39,5, 33,1, 31,9, 28,1, 19,6, 19,2, 16,8. MS (electropulverización) M + 1 = 291. Calculado = 291.

65 **N-[(2'R)-Amino-3'-metilbutil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6f).** Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-D-valina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 62% de rendimiento: RMN ^1H (MeOH-d₄) δ 7,11-7,08 (t, 1H), 6,78-6,76 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59-6,57 (dd, 1H), 3,139-

3,097 (m, 1H), 2,953 (s ancho, 1H), 2,894-2,865 (dd, 1H), 2,546-2,500 (m, 2H), 2,401-2,292 (m, 3H), 2,046-2,034 (m ancho, 1H), 1,894-1,827 (sext, 1H), 1,62-1,30 (m, 1H), 1,311 (s, 3H), 1,042-1,006 (dd, 6H), 0,834-0,820 (d, 3H); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 152,9, 130,1, 118,0, 113,8, 113,3, 59,8, 58,8, 55,2, 50,0, 40,4, 39,4, 31,6, 31,1, 28,0, 18,8, 18,5, 16,5. MS (electropulverización) M + 1 = 291. Calculado = 291.

5

N-[(2'S)-Amino-4'-metilpentil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6g). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-leucina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 56% de rendimiento: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,09 (t, 1H, J=7,9 Hz), 6,76 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,57 (dd, 1H, J=2,2,7,9 Hz), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,73 (d, 1H, J=11,2 Hz), 2,64 (d, 1H, J=11,1 Hz), 2,56 (td, 1H, J=2,5, 12,0 Hz), 2,48 (dd, 1H, J=2,7, 11,4 Hz), 2,33 (td, 1H, J=4,5, 12,7 Hz), 2,25 (dd, 1H, J = 3,6,12,4 Hz), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,75 (sept, 1H, J =6,6 Hz), 1,56 (d, 1H, J=13,0 Hz), 1,29 (s, 3H), 1,27-1,15 (m, 2H), 0,94-0,91 (m, 6H), 0,07 (d, 3H, J =7,0 Hz); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 158,3, 153,3, 130,1, 117,9, 113,7, 113,2, 65,7, 56,0, 53,1, 46,5, 45,2, 40,0, 39,5, 31,9, 28,0, 25,8, 23,7, 22,6, 16,7. MS (electropulverización) M + 1 = 305. Calculado = 305.

15 N-[(2'S)-Amino-3'-metilpentil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6h). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-isoleucina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 47% de rendimiento: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,19 (t, 1H, J =7,9 Hz), 6,76 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,73-6,73 (m, 1H), 6,58-6,56 (dd, 1H, J=2,1, 7,9 Hz), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,502-2,474 (dd, 1H, J=2,8,11,4 Hz), 2,40-2,23 (m, 3H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,46-1,41(m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,24-1,17 (m, 1H), 0,98-0,87(m, 6H), 0,78 (d, 3H, J =7,0 Hz); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 158,3,153,2, 130,1, 117,9, 113,7, 113,3, 61,9, 55,9, 53,1, 52,9, 49,0, 40,0, 39,5, 39,3, 31,9, 28,0, 26,6, 16,7, 15,1, 11,8. MS (electropulverización) M + 1 = 305. Calculado = 305.

25 N-[(2'S)-Amino-2'-ciclohexiletil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6i). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-ciclohexilglicina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 63% de rendimiento: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,18 (t, 1H, J=7,9), 6,76 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,57 (d, 1H, J=7,8 Hz), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,47-2,45 (d, 1H, J=10,0 Hz), 2,48 (dd, 1H, J=2,9, 12,4 Hz), 2,36 (td, 1H, J=4,3, 12,6 Hz), 2,23 (t, 1H, J=11,6 Hz), 2,00 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 3H), 1,67 (d, 2H, J=11,9 Hz), 1,57 (d, 1H, J=13,0 Hz), 1,39-1,16 (m, 7H), 1,09 (quint, 2H, J=12,4 Hz), 0,77 (d, 3H, J=6,8 Hz); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 158,3, 153,3, 130,1, 117,9, 113,7, 113,3, 162,6, 55,8, 53,4, 53,1, 42,9, 40,0, 39,5, 31,9, 30,9, 30,5, 30,2, 28,0, 27,6, 27,4, 16,7. MS (electropulverización) M + 1 = 331. Calculado = 331.

35 N-[(2'S)-Metilamino-2'-feniletil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)-piperidina (6j). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-N-metil-fenilglicina¹⁷ y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 44% de rendimiento: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,34-7,22 (m, 5H), 7,13 (t, 1H, J=8,2 Hz), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,61-6,69 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H, J=3,7, 12,6 Hz), 2,73 (d ancho, 2H, J=7,6 Hz), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,38 (dd, 2H, J=3,6, 12,6 Hz), 2,25 (s, 3H), 2,04 (d ancho, 1H, J=6,3 Hz), 1,59 (d, 1H, J=12,9), 1,312 (s, 3H), 0,818-0,790 (d, 3H, J=6,9); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 147,3, 142,5, 131,5, 119,5, 119,0, 118,0, 107,4, 103,2, 102,7, 68,7, 68,233, 67,7, 55,2, 52,9, 45,1, 42,5, 42,5, 29,2, 28,9, 24,2, 21,3, 17,7. MS (electropulverización) M + 1 = 339. Calculado = 339.

40

45 N-[(2'S)-Amino-3'-fenilpropil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (6k). Preparada a partir de N-(terc-butoxi)-L-fenilalanina y (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina de acuerdo con el procedimiento general con 44% de rendimiento: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,29 (t, 1H, J=7,4 Hz), 7,24-7,06 (m, 5H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,57-6,55 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 5H), 3,22-3,94 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,63-2,39 (m, 5H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,97 (t, 1H, J=6,4 Hz), 1,54 (t, 1H, J=12,7 Hz), 1,27 (s, 3H), 0,74 (dd, 3H, J=6,95, 21,04 Hz); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 158,3, 153,3, 139,9, 130,6, 130,3, 130,0, 129,6, 129,2, 127,5, 127,1, 118,0, 117,9, 113,8, 113,7, 113,2, 65,0, 64,7, 61,0, 57,3, 56,1, 52,9, 52,1, 50,5, 49,5, 49,3, 49,2, 49,0, 48,8, 48,7, 48,5, 41,9, 41,5, 40,3, 40,0, 39,4, 31,9, 28,0, 16,7. MS (electropulverización) M + 1 = 339. Calculado = 339.

50 N-[(2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil]-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (8). Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general anterior con 74% de rendimiento y se purificó por cromatografía en gel de sílice. La sal de hidrocloreto se preparó usando HCl 1 M en éter dietílico/metanol y precipitación en acetato de etilo: p.f. 136-140°C; RMN ¹H (base libre). CD3OD δ 7,16 (t, J=7,94, Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,45 Hz, 2H), 6,76 (d, J=7,78 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,65 (dd, J=8,04, 1,76 Hz, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,57 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 2,90, 11,6, 13,4 Hz, 2H), 3,03 (dd, J = 10,5, 13,4 Hz, 1H), 2,84 (t, 7,07 Hz, 2H), 2,60 (t, 7,58 Hz, 2H), 2,43 (dt, J = 13,21, 4,9 Hz, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 1,85 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,92 (t, J = 6,9 8 Hz, 6H), 0,815 (d, J = 7,53, 3H); RMN ¹³C, CD3OD δ 176,3, 159., 157,7, 153,8, 133,8, 131,3, 131,0, 118,9, 117,1, 114,6, 114,2, 62,0, 57,2, 53,2, 52,8, 40,9, 40,3, 33,1, 33,1, 32,5, 31,7, 28,8, 20,6, 18,9, 17,3. MS (electropulverización) M + 1 = 439. Anal. (C₂₇H₃₉ClN₂O₃•1,5H₂O): C, H, N.

Los compuestos citados en la tabla 1 se sacaron de la biblioteca y se purificaron por cromatografía en gel de sílice. La pureza de la muestra de la biblioteca se determinó de acuerdo con la fórmula [(mg de muestra aislada/mg de masa de muestra bruta) X100].

- N-((2'R)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (9).**
Preparada a partir del compuesto **6f** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (85%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,83 (s, 3H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,77-6,67 (m, 4H), 6,61-6,57 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 3M), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,48 (d, 3H, J=8,0 Hz), 2,36-2,14 (m, 4H), 1,94 (d ancho, 1H, J=6,3 Hz), 1,76 (sept, 1H, J=5,5 Hz), 1,51 (d ancho, 1H, J=11,0 Hz), 1,26 (s, 3H), 0,84-0,74 (m, 9H). MS (electropulverización) M + 1 = 439. Calculado = 439.
- N-((2'S)-[3-Fenilpropanamido)-3'-metil]butil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (10).** Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-fenilpropiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (87%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,25-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,70-6,68 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,64 (d ancho, 1H, J=1,3 Hz), 2,57-2,40 (m, 6H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92=1,87 (m, 2H), 1,56 (d, 1H, J=13,0 Hz), 1,28 (s, 3H), 0,81 (t, 6H, J=6,8 Hz), 0,69 (d, 3H, J=6,8 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 423. Calculado = 423.
- 15 **N-((2'S)-[3-(3-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (11).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(3-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (84%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,24-7,23 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,76-6,57 (m, 5H), 3,32-3,29 (m, 4H), 2,85-2,17 (m, 8H), 1,97 (s ancho, 1H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,57 (d ancho, 1H, J=12,3 Hz), 1,28 (s, 3H), 0,863 (t, 6H, J=6,5 Hz), 0,72 (d, 3H, J=7,0). MS (electropulverización) M + 1 = 439. Calculado = 439.
- 20 **N-((2'S)-[3-(2-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (12).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(2-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (85%); RMN ¹H (CDCl3-d) δ 7,04-6,82 (m, 3H), 6,66-6,65 (m, 2H), 6,48-6,39 (m, 3H), 3,97-3,94 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,76 (d, 1H, J=11 Hz), 2,56-2,22 (m, 8H), 1,94-1,93 (m ancho, 1H), 1,80 (sextete, 1H, J=6,9 Hz), 1,52 (d, 1H, J=13,3 Hz), 1,26 (s, 3H), 0,84 (dd, 6H, J=13,1 Hz), 0,75 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 439. Calculado = 439.
- 25 **N-((2'S)-[4-Hidroxifenil]acetamido)-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (13).** Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 4-hidroxifenilacético de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (88%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,14-7,06 (m, 3H), 6,67-6,69 (m, 4H), 6,58 (d, 1H, J=8,1 Hz), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,41-2,15 (m, 6H), 1,90 (s ancho, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,51 (d, 2H, J=12,5 Hz), 1,25 (s, 3H), 0,86 (t, 6H, J=6,7 Hz), 0,67 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 425. Calculado = 425.
- 30 **N-((2'S)-[trans-3-(4-Hidroxifenil)acrilamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (14).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido *trans*-3-(4-hidroxifenil)cinámico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (85%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,25-7,37 (m, 3H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 4H), 6,56 (d, 1H, J=9,5 Hz), 6,47 (d, 1H, J=12,7 Hz), 4,10 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,54-2,26 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,56 (d, 1H, J=13,1), 1,28 (s, 3H), 0,94 (t, 6H, J=6,8 Hz), 0,70 (d, 3H, J=6,9) MS (electropulverización) M + 1 = 437.
- 40 Calculado = 437.
- N-((2'S)-[3-(4-Fluorofenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (15).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (89%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,23-7,17 (m, 2H), 7,69 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 2,88 (t, 2H, J=7,7), 2,76 (d, 1H, J=10,3 Hz), 2,65-2,32 (m, 8H), 1,97 (s ancho, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54 (d, 1H, J=12,1 Hz), 1,27 (s, 3H), 0,80 (t, 6H, J= 5,8 Hz), 0,71 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 441. Calculado = 441.
- 45 **N-((2'S)-[3-(3,4-Dihidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (16).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (78%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,09 (t, 1H, J=7,9 Hz), 6,76-6,73 (m, 2H), 6,67-6,49 (m, 4H), 3,92 (s ancho, 1H), 2,74 (t, 3H, J=7,6 Hz), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,51-2,15 (m, 7H), 1,94 (s ancho, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,55 (d, 1H, J=12,1 Hz), 1,27 (s, 3H), 0,82 (t, 6H, J=6,4 Hz), 0,71 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 455. Calculado = 455.
- 50 **N-((2'S)-[3-(3-Metoxi-4-hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (17).** Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (87%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,15 (t, 1H, J=7,7 Hz), 6,81-6,76 (m, 3H), 6,67 (d, 3H, J=3,3 Hz), 3,98 (m ancho, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,86-2,69 (m, 3H), 2,53-2,22 (m, 8H), 1,89 (s ancho, 2H), 1,55 (d, 1H, J=12,0 Hz), 1,27 (s, 3H), 0,82 (dd, 6H, J=6,6, 3,2 Hz), 0,67 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 469. Calculado = 469.
- 60 **N-((2'S)-[3-(3-Metoxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (18).**
Preparada a partir del compuesto **6e** y el ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (88%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,30-7,12 (m, 4H), 6,9-6,8 (m, 4H), 3,95 (s ancho, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,96 (d,
- 65

2H, J=6,8 Hz), 2,86-2,72 (m, 5H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,56-2,14 (m, 7H), 1,91 (s ancho, 1H). 1,73-1,71 (m, 1H), 1,52 (d, 1H, J=13,0 Hz), 1,26 (s, 3H), 0,81 (t, 6H, J=6,7 Hz), 0,67 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 453. Calculado = 453.

- 5 **N-{2'-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]etil}-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (19)**. Preparada a partir del compuesto **6a** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (82%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,13-6,99 (m, 3H), 6,79-6,67 (m, 4H), 6,59 (dd, 1H, J=7,3, 1,8 Hz), 3,32-3,25 (m, 3H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,46-2,15 (m, 6H), 1,98 (s ancho, 1H), 1,58 (d ancho, 1H, J=12,8 Hz), 1,29 (s, 3H), 0,76 (d, 3H, J=7,0 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 397. Calculado = 397.

10

N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]propil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (20). Preparada a partir del compuesto **6c** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (88%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,77 (s, 1H), 7,08 (t, 1H, J=8,1 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,74-6,67 (m, 4H), 6,7 (d, 1H, J=7,5 Hz), 4,03 (dd, 1H, J=6,4 Hz), 2,811-2,70 (m, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,44-2,26 (m, 4H), 2,16 (td, 2H, J=3,7, 10,9 Hz), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,50 (d, 1H, J=12,3 Hz), 1,23 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, J=6,4 Hz), 0,71 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 411. Calculado = 411.

15

- N-{2'-[3-(4-Hidroxifenil)-N-metilpropanamido]etil}-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (21)**. Preparada a partir del compuesto **6b** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (78%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,84 (s, 1H), 7,18-7,00 (m, 3H), 6,77-6,69 (m, 4H), 6,60 (d, 1H, J=8,1 Hz), 3,47-3,27 (m, 2H), 2,92-2,90 (m, 3H), 2,82-2,77 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,47-2,18 (m, 3H), 1,96 (s ancho, 1H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,27 (d, 3H, J=2,91 Hz), 0,73 (t, 3H, J=6,5 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 411. Calculado = 411.

- N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)-N-metilpropanamido]propil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (22)**.

25 Preparada a partir del compuesto **6d** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (89%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,09 (t, 1H, J=7,9 Hz), 6,99 (d, 2H, J=8,2 Hz), 6,78-6,66 (m, 4H), 6,58-6,56 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,96-1,95 (m ancho, 1H), 1,55 (d ancho, 1H, J=14,3 Hz), 1,27 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, J=6,7 Hz), 0,66 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 425. Calculado = 425.

- 30 **N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)-N-metilpropanamido]-2'-feniletil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (23)**.

Preparada de acuerdo con el procedimiento general usando el compuesto **6j** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico de acuerdo con el procedimiento general. Pureza (86%); RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,69-7,66 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,32-6,97 (m, 7H), 6,76 (d, 1H, J=9,4 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,05 (q, 1H, J=5,5 Hz), 3,00-2,71 (m, 9H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,29 (td, 1H, J=4,3, 8,4 Hz), 2,01-2,00 (m ancho, 1H), 1,59 (d ancho, 1H, J=12,0 Hz), 1,32-1,28 (m, 6H), 0,71 (d, 3H, J=6,9 Hz). MS (electropulverización) M + 1 = 487. Calculado = 487.

35

- N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-4'-metilpentil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (24)**.

Preparada de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento (pero a una escala de 3 mmol) usando el compuesto **6g** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico con 85% de rendimiento. Después, los productos brutos se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando metanol en cloroformo al 10-25%: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,26-7,06 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,76-6,66 (m, 3H), 6,58 (d, 1H, J=7,2 Hz), 4,27 (t, 1H, J=7,3 Hz), 2,84-2,23 (m, 10H), 1,93 (d ancho, 1H, J=7,2 Hz), 1,52 (d, 1H, J=12,0 Hz), 1,25 (s, 3H), 1,05 (t, 1H, J=7,2 Hz), 0,74 (d, 3H, J=6,9 Hz); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 164,0, 147,5, 143,0, 142,6, 129,0, 122,3, 119,9, 119,6, 119,3, 118,5, 116,5, 107,3, 105,5, 103,0, 102,2, 51,6, 46,1, 40,8, 29,4, 29,3, 29,3, 28,7, 21,4, 21,0, 17,3. Anal. (C₂₈H₄₀N₂O₃): C, H, N.

45

- N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilpentil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (25)**.

Preparada de acuerdo con el procedimiento general (pero a una escala de 3 mmol) usando el compuesto **6h** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico con 81% de rendimiento. Después, los productos brutos se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando metanol en cloroformo al 10-25%: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,59 (s, 1H), 6,90-6,76 (m, 3H), 6,52-6,45 (m, 3H), 6,36 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,89 (s ancho, 1H), 2,56-2,54 (m, 3H), 2,39-1,95 (m, 9H), 1,70 (s ancho, 1H), 1,32-1,10 (m, 3H), 1,03 (s, 5H), 0,65-0,61 (m, 8H), 0,52-0,42 (m, 3H); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 163,8, 147,5, 146,0, 142,6, 122,2, 119,7, 119,4, 107,4, 105,5, 103,1, 102,6, 68,7, 53,7, 46,2, 41,0, 39,4, 39,1, 35,4, 33,4, 29,5, 28,9, 28,7, 21,5, 21,2, 17,5, 15,1, 13,3, 11,9. Anal. (C₂₈H₄₀N₂O₃): C, H, N.

50

- 55 **N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-2'-ciclohexiletil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (26)**.

Preparada de acuerdo con el procedimiento general (pero a una escala de 3 mmol) usando el compuesto **6i** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico con 87% de rendimiento. Después, los productos brutos se purificaron por cromatografía en gel de sílice usando metanol en cloroformo al 10-25%: RMN ¹H (MeOH-d4) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 3H), 6,74-6,56 (m, 5H), 3,99-3,97 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,44-2,12 (m, 7H), 1,94 (s ancho, 1H), 1,54-1,26 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,02-0,68 (m, 10H); RMN ¹³C (MeOH-d4) δ 164,1, 147,5, 146,0, 142,6, 122,2, 119,7, 119,4, 107,3, 105,5, 103,1, 102,5, 68,7, 49,4, 45,5, 41,3, 40,9, 29,4, 28,8, 28,4, 21,5, 21,1, 17,4, 15,4. Anal. (C₃₀H₂₄N₂O₃): C, H, N.

60

- N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-fenilpropil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil) piperidina (27)**.

65 Preparada de acuerdo con el procedimiento general (pero a una escala de 3 mmol) usando el compuesto **6k** y el ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico con 82% de rendimiento. Después, los productos brutos se purificaron por

cromatografía en gel de sílice usando metanol en cloroformo al 10-25%: RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 4H), 6,59-6,55 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,78 (q, 3H, $J=7,0$ Hz), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 6H), 1,66-1,50 (m, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,16-1,03 (m, 3H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,71 (d, 3H, $J=6,9$ Hz); RMN ^{13}C (MeOH- d_4) δ 164,1, 147,5, 146,0, 142,6, 122,1, 119,8, 119,4, 107,3, 105,5, 103,1, 102,6, 68,7, 50,1, 45,6, 41,2, 5 41,1, 31,7, 29,4, 28,8, 21,5, 21,1, 20,3, 18,4, 17,4, 16,8. Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$): C, H, N.

Ensayos de unión de opiáceos. Los sitios de unión del receptor mu se marcaron usando [^3H][D-Ala 2 -MePhe 4 , Gly-ol 5]encefalina ([^3H]DAMGO) (2,0 nM, SA = 45,5 Ci/mmol), y los sitios de unión del receptor delta se marcaron usando [^3H][D-Ala 2 , D-Leu 5]encefalina (2,0 nM, SA = 47,5 Ci/mmol) usando membranas de cerebro de rata preparadas como se ha descrito 4 . Los sitios de unión del receptor kappa-1 se marcaron usando [^3H]U69.593 (2,0 nM, SA = 45,5 Ci/mmol) y las membranas de cobaya se pretrataron con BIT y FIT para reducir los sitios de unión de receptores mu y delta.

La unión de [^3H]DAMGO se desarrolló como sigue: se cargaron previamente 12 x tubos de ensayo de poliestireno de 75 mm con 100 μl del fármaco de ensayo que se había diluido en tampón de ensayo (BB: Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, que contenía BSA 1 mg/ml), seguido de 50 μl de BB, y 100 μl de [^3H]DAMGO en un cóctel inhibidor de proteasas (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, que contenía bacitracina (1 mg/ml), bestatina (100 mg/ml), leupeptina (40 mg/ml), y quimostatina (20 mg/ml)). Las incubaciones se iniciaron por la adición de 750 μl de la preparación de membrana preparada que contenía 0,2 mg/ml de proteína y se desarrollaron durante 4 a 6 h a 25°C. El ligando se desplazó con 10 concentraciones del fármaco de ensayo, por triplicado, 2x. La unión no específica se determinó usando levalorfan 20 μM . En estas condiciones, la K_d de [^3H]DAMGO era 4,35 nM. Se usaron recolectores celulares Brandel para filtrar las muestras sobre filtros Whatman GF/B, que se sumergieron previamente en tampón de lavado (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4).

La unión de [^3H][D-Ala 2 , D-Leu 5]encefalina se desarrolló como sigue: se cargaron previamente 12 x tubos de ensayo de poliestireno de 75 mm con 100 μl del fármaco de ensayo que se había diluido en BB, seguido de 100 μl de una disolución de sales que contenía cloruro sódico (1 M, concentración final 100 mM), MnCl_2 (30 mM, concentración final 3,0 mM), y para bloquear los sitios del receptor mu, DAMGO (1000 nM, concentración final 100 nM), seguido de 50 μl de [^3H][D-Ala 2 , D-Leu 5]encefalina en el cóctel inhibidor de proteasas. Las incubaciones se iniciaron por la adición de 750 μl de la preparación de membrana preparada que contenía 0,41 mg/ml de proteína y se desarrollaron durante 4 a 6 h a 25°C. El ligando se desplazó con 10 concentraciones del fármaco de ensayo, por triplicado, 2x. La unión no específica se determinó usando levalorfan 20 μM . En estas condiciones, la K_d de [^3H][D-Ala 2 , D-Leu 5]encefalina era 2,95 nM. Se usaron recolectores celulares Brandel para filtrar las muestras sobre filtros Whatman GF/B, que se sumergieron previamente en tampón de lavado (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, enfriado con hielo).

La unión de [^3H]U69.593 se desarrolló como sigue: se cargaron previamente 12 x tubos de ensayo de poliestireno de 75 mm con 100 μl del fármaco de ensayo que se había diluido en BB, seguido de 50 μl de BB, seguido de 100 μl de [^3H]U69.593 en el cóctel inhibidor de proteasas estándar con la adición de captopril (1 mg/ml en ácido acético 0,1 N que contenía 2-mercaptoetanol 10 mM para dar una concentración final de 1 $\mu\text{g/ml}$). Las incubaciones se iniciaron por la adición de 750 μl de la preparación de membrana preparada que contenía 0,4 mg/ml de proteína y se desarrollaron durante 4 a 6 h a 25°C. El ligando se desplazó con 10 concentraciones del fármaco de ensayo, por triplicado, 2x. La unión no específica se determinó usando U69.593 1 μM . En estas condiciones, la K_d de [^3H]U69.593 era 3,75 nM. Se usaron recolectores celulares Brandel para filtrar las muestras sobre filtros Whatman GF/B, que se sumergieron previamente en tampón de lavado (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, enfriado con hielo) que contenía PEI al 1%.

Para los tres ensayos, la etapa de filtración se desarrolló como sigue: se añadieron 4 ml de tampón de lavado a los tubos, se filtraron rápidamente y le siguieron dos ciclos de lavado adicionales. Se contó el tritio retenido en los filtros, después de una noche de extracción en cóctel Cytoscint ICN, en un contador beta Taurus con 44% de eficacia.

Ensayo de unión de [^{35}S]-GTP- γ -S. Se descongelaron 10 cerebros de cobaya (Harlan Bioproducts for Science, Inc, Indianapolis, IN) congelados, y el núcleo caudado se diseccionó y se homogeneizó en tampón A (3 ml/caudado) (tampón A = Tris-HCl 10 mM, pH 7,4 a 4°C que contiene leupeptina 4 mg/ml, quimostatina 2 mg/ml, bestatina 10 mg/ml y bacitracina 100 mg/ml) usando un dispositivo Polytron (Brinkman) ajustado a 6, hasta obtener una suspensión uniforme. El homogeneizado se centrifugó a 30.000 x g durante 10 min a 4°C y se descartó el líquido sobrenadante. Los sedimentos de membrana se lavaron mediante suspensión otra vez y centrifugación dos veces más con tampón A de nueva aportación, se repartieron en partes alícuotas en tubos de microfuga y se centrifugaron en una microfuga refrigerada Tomy (modelo MTX 150) a una velocidad máxima durante 10 min. Los líquidos sobrenadantes se descartaron y los sedimentos se almacenaron a -80°C hasta su ensayo.

Para el ensayo de unión de [^{35}S]-GTP- γ -S, todas las diluciones de fármaco se hicieron en tampón B [TRIS-HCl 50 mM, pH 7,7/BSA al 0,1%]. Brevemente, 12 x tubos de ensayo de poliestireno de 75 mm recibieron las siguientes adiciones: (a) 50 μl de tampón B con o sin un agonista, (b) 50 μl de tampón B con o sin GTP- γ -S 60 μM para la unión no específica, (c) 50 μl de tampón B con o sin un antagonista, (d) 50 μl de disolución de sales que contenían, en tampón B, [^{35}S]-GTP- γ -S 0,3 nM, NaCl 600 mM, GDP 600 μM , ditiotreitól 6 mM, MgCl_2 30 mM y EDTA 6 mM, y (e)

ES 2 370 171 T3

100 μ l de membranas en tampón B para dar una concentración final de 10 μ g por tubo. La concentración final de los reactivos era NaCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, ditiotritol 1 mM, GDP 100 μ M, BSA al 0,1%, [³⁵S]-GTP- γ -S 0,05-0,1 nM, agonistas 500 nM o 10 μ M, y concentraciones variables (al menos 10 concentraciones diferentes) de antagonistas. La reacción se inició por la adición de membranas y terminó después de 4 h por adición de 3 ml de agua purificada helada (4°C) (Milli-Q uv-Plus, Millipore) seguido de filtración a vacío rápida a través de filtros GF/B Whatman previamente sumergidos en agua purificada. Después, los filtros se lavaron una vez con 5 ml de agua helada. La radiactividad unida se contó por espectroscopía de centelleo de líquidos usando un contador de centelleo de líquidos Taurus (Micromedic) con 98% de eficacia después de una noche de extracción en 5 ml de fluido de centelleo Cytoscint. La unión no específica se determinó por la presencia de GTP- γ -S 10 μ M. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado, y cada experimento se llevó a cabo al menos 3x.

Análisis de datos. Se reunieron los datos de los dos experimentos separados (ensayos de unión de opiáceos) o los tres experimentos (ensayo de [³⁵S]-GTP- γ -S) y se ajustaron, usando un ajuste de curva por mínimos cuadrados no lineal MLAB-PC (Civilized Software, Bethesda, MD), a la ecuación logística de dos parámetros⁶ para los cálculos mejor ajustados de CI₅₀ y el factor de pendiente. Los valores de K_i se determinaron después usando la ecuación: CI₅₀/1 + ([L]/K_d).

Datos de % de inhibición para los compuestos de fórmula (I) en el ensayo del receptor kappa

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
H	H	PA5	13
H	H	BA1	20
H	H	BA2	20
H	H	BA4	21
H	H	BA6	32
H	H	BA8	11
H	H	BA9	24
H	H	BA10	28
H	H	BA12	6
H	H	BA13	9
H	H	BA14	11
H	H	BA16	11
H	H	BA22	2
H	H	BA23	13
H	H	BA24	2
H	H	BA25	6
H	H	AA2	1
H	H	AA4	0
H	H	PP1	9
H	H	PP2	23
H	H	PP3	17
H	H	PP4	1
H	H	PP5	8
H	H	PP6	14
H	H	PP12	29
H	H	PP15	19

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
H	H	FA1	13
H	H	FA2	9
H	H	FA3	50
H	H	FA4	33
H	H	FA5	39
H	H	FA6	27
H	H	FA7	29
H	H	FA8	35
H	H	FA9	33
H	H	FA10	8
H	H	HA1	20
H	H	HA2	42
H	H	HA3	9
H	H	HA4	15
H	H	HA5	20
H	H	OA23	8
H	H	PB1	37
H	H	CA2	35
H	H	CA10	23
H	H	CA11	13
H	H	CA12	15
H	H	PA38	14
H	H	CA19	10
H	H	CA20	12
H	H	CA22	19
H	H	CA38	27
H	H	PA9	18
H	H	PA10	9
H	H	PA13	25
H	H	PA15	17
H	H	PA18	16
H	H	PA23	9
H	H	PA27	18
H	H	PA28	9
H	H	PA29	10
H	H	PA32	22
H	H	PA3	20
H	H	PA4	11

ES 2 370 171 T3

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
H	H	PA7	9
H	H	PA17	13
H	H	PA22	19
H	H	PA8	23
H	H	NA1	16
H	H	NA2	6
H	H	NA3	13
H	H	NA4	1
H	H	NA5	10
H	H	NA6	2
H	H	NA7	2
H	H	NA8	15
H	H	NA9	26
H	H	NA10	22
H	H	NA11	15
H	H	BA7	2
H	H	PA38	5
H	H	AA1	8
H	H	AA2	6
H	H	AA4	3
H	H	PP6	11
H	CH ₃	BA4	12
H	CH ₃	BA10	13
H	CH ₃	BA1	6
H	CH ₃	CA1	9
H	CH ₃	CA5	6
H	CH ₃	PA37	5
H	CH ₃	PA5	11
H	CH ₃	PA14	0
H	CH ₃	PA32	0
H	CH ₃	PP2	0
H	CH ₃	PP5	0
H	CH ₃	PP6	0
H	CH ₃	PP1	0
H	CH ₃	PP7	0
H	CH ₃	BA11	0
H	CH ₃	CA4 0	
α-Pr	H	BA4	9

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
αi-Pr	H	BA5	19
αi-Pr	H	BA8	0
αi-Pr	H	BA7	5
αi-Pr	H	BA11	0
αi-Pr	H	BA12	0
αi-Pr	H	BA13	26
αi-Pr	H	BA15	1
αi-Pr	H	BA19	0
αi-Pr	H	BA20	0
αi-Pr	H	BA21	3
αi-Pr	H	CA1	0
αi-Pr	H	CA10	0
αi-Pr	H	CA11	0
αi-Pr	H	CA7	0
αi-Pr	H	PA5	6
αi-Pr	H	PA7	14
αi-Pr	H	PA9	0
αi-Pr	H	PA10	0
αi-Pr	H	PA13	10
αi-Pr	H	PA15	4
αi-Pr	H	PA18	7
αi-Pr	H	PA22	0
αi-Pr	H	PA27	18
αi-Pr	H	PA28	6
αi-Pr	H	CA16	0
αi-Pr	H	CA18	0
αi-Pr	H	PA29	1
αi-Pr	H	PP1	28
αi-Pr	H	PP2	3
αi-Pr	H	PP3	27
αi-Pr	H	PP4	18
αi-Pr	H	PP5	20
αi-Pr	H	PP6	70
αi-Pr	H	PP7	13
αi-Pr	H	PP8	17
αi-Pr	H	PP12	23
αi-Pr	H	PP15	26
αi-Pr	H	PP16	31

ES 2 370 171 T3

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
αi-Pr	H	PP17	43
αi-Pr	H	CA5	4
αi-Pr	H	CA7	16
αi-Pr	H	CA12	15
αi-Pr	H	PA8	21
αi-Pr	H	PA23	6
αi-Pr	H	PA32	13
αi-Pr	H	BA1	3
αi-Pr	H	CA4	3
αi-Pr	H	PA18	7
αi-Pr	H	NA1	14
αi-Pr	H	NA2	3
αi-Pr	H	NA3	16
αi-Pr	H	NA4	43
αi-Pr	H	NA5	61
αi-Pr	H	NA6	1
αi-Pr	H	NA7	22
αi-Pr	H	NA8	3
αi-Pr	H	NA9	33
αi-Pr	H	NA10	3
αi-Pr	H	NA11	34
αi-Pr	H	BA7	25
αi-Pr	H	PA38	4
αi-Pr	H	AA1	3
αi-Pr	H	AA2	4
αi-Pr	H	AA4	13
αi-Pr	H	CA2	5
αi-Pr	H	FA1	5
αi-Pr	H	FA2	6
αi-Pr	H	FA3	9
αi-Pr	H	FA4	17
αi-Pr	H	FA5	10
αi-Pr	H	FA6	10
αi-Pr	H	FA7	10
αi-Pr	H	FA8	27
αi-Pr	H	FA9	14
αi-Pr	H	FA10	6
αi-Pr	H	HA1	6

ES 2 370 171 T3

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
αi-Pr	H	HA2	1
αi-Pr	H	HA3	0
αi-Pr	H	HA4	10
αi-Pr	H	HA5	10
αi-Pr	H	OA23	0
αi-Pr	H	PB1	7
αi-Pr	H	PA14	8
βi-Pr	H	PP4	52
βi-Pr	H	PP6	11
βi-Pr	H	PP8	10
βi-Pr	H	PP12	50
βi-Pr	H	PP15	24
βi-Pr	H	PP16	8
βi-Pr	H	PP17	10
βi-Pr	H	PP18	5
αCH ₃	H	PP6	11
αCH ₃	CH ₃	CA1	3
αCH ₃	CH ₃	CA2	0
αCH ₃	CH ₃	CA8	0
αCH ₃	CH ₃	CA14	0
αCH ₃	CH ₃	CA15	1
αCH ₃	CH ₃	CA19	0
αCH ₃	CH ₃	CA20	10
αCH ₃	CH ₃	CA24	5
αCH ₃	CH ₃	CA28	0
αCH ₃	CH ₃	CA30	7
αCH ₃	CH ₃	BA1	7
αCH ₃	CH ₃	BA4	7
αCH ₃	CH ₃	BA8	8
αCH ₃	CH ₃	BA13	8
αCH ₃	CH ₃	BA19	8
αCH ₃	CH ₃	BA20	5
αCH ₃	CH ₃	BA21	5
αCH ₃	CH ₃	BA23	6
αCH ₃	CH ₃	BA25	5
αCH ₃	CH ₃	PA5	6
αCH ₃	CH ₃	PA8	1
αCH ₃	CH ₃	PA10	0

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
αCH_3	CH ₃	PA19	0
αCH_3	CH ₃	PA21	0
αCH_3	CH ₃	PA27	4
αCH_3	CH ₃	PA28	0
αCH_3	CH ₃	PA29	1
αCH_3	CH ₃	PA32	0
αCH_3	CH ₃	PA14	0
αCH_3	CH ₃	PP1	6
αCH_3	CH ₃	PP4	2
αCH_3	CH ₃	PP5	3
αCH_3	CH ₃	PP7	1
αCH_3	CH ₃	PP8	0
αCH_3	CH ₃	PP10	5
αCH_3	CH ₃	BAL1	0
αCH_3	CH ₃	GAB1	0
αCH_3	CH ₃	INP1	0
αCH_3	CH ₃	CA13	1
αCH_3	CH ₃	PA17	0
αCH_3	CH ₃	PA9	10
αCH_3	CH ₃	BA24	2
αCH_3	CH ₃	PP2	5
αCH_3	CH ₃	PP3	1
αCH_3	CH ₃	PP6	1
αCH_3	CH ₃	PA20	4
αPh	CH ₃	CA1	0
αPh	CH ₃	CA4	0
αPh	CH ₃	CA9	1
αPh	CH ₃	CA14	0
αPh	CH ₃	CA15	3
αPh	CH ₃	CA19	0
αPh	CH ₃	CA20	2
αPh	CH ₃	BA1	3
αPh	CH ₃	BA2	0
αPh	CH ₃	BA4	0
αPh	CH ₃	PA14	3
αPh	CH ₃	PA19	0
αPh	CH ₃	PP1	4
αPh	CH ₃	PP2	4

(continuación)

R ₁	R ₂	R ₃ (ácido)	% de inhibición
αPh	CH ₃	OA1	9
αPh	CH ₃	OA3	4
αPh	CH ₃	CA2	5
αPh	CH ₃	BA21	7
αPh	CH ₃	PP3	5
αPh	CH ₃	GAB1	11
αPh	CH ₃	BA8	4
αPh	CH ₃	BA10	0
αPh	CH ₃	BA15	15
αPh	CH ₃	PA8	1
αPh	CH ₃	PA9	0
αPh	CH ₃	PA10	6
αPh	CH ₃	PA20	6
αPh	CH ₃	PA21	9
αPh	CH ₃	PP6	7
αPh	CH ₃	PP7	0
αPh	CH ₃	PP8	0
αPh	CH ₃	OA2	0

Amino-alkil-ácidos

AA 1	Ácido 1-piperidina-propiónico	157,21
AA 2	2-N,N-Dimetil-glicina	103,21
AA 3	Ácido 3-N,N-dimetil-aminopropiónico	
AA 4	Ácido 4-N,N-dimetil-aminobutírico	167,64

Ácidos benzoicos

BA 1	Ácido benzoico	122,12
BA 2	Ácido 2-clorobenzoico	156,57
BA 3	Ácido 2-acetamidobenzoico	179,18
BA 4	Ácido 2-fenoxibenzoico	214,22
BA 6	Ácido 3-clorobenzoico	156,57
BA 8	Ácido 3-fenoxibenzoico	214,22
BA 9	Ácido 3-hidroxibenzoico	138,12
BA 10	Ácido 4-clorobenzoico	156,57
BA 7	Ácido 4-dimetilaminobenzoico	165,19
BA 12	Ácido 4-dodeciloxibenzoico	306,45
BA 13	Ácido 4-butoxibenzoico	212,69
BA 14	Ácido 4-hidroxibenzoico	138,12
BA 16	Ácido 4-terc-butilbenzoico	178,23
BA 18	Ácido 4-acetamidobenzoico	179,18
BA 19	Ácido o-anísico	152,15
BA 20	Ácido m-anísico	152,15
BA 21	Ácido p-anísico	152,15
BA 22	Ácido 2-benzoilbenzoico	226,23
BA 23	Ácido 2-bifenilbenzoico	98,22
BA 24	Ácido 4-bifenilbenzoico	98,22
BA 25	Ácido 3-dimetilaminobenzoico	165,19
BA 26	Ácido 2-fluorobenzoico	140,11
BA 27	Ácido 3-nitrobenzoico	167,12
BA 28	Ácido o-tolílico	136,15
BA 29	Ácido m-tolílico	136,15
BA 30	Ácido p-tolílico	136,15
BA 31	Ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico	185,11
BA 32	Ácido 3,4-diclorobenzoico	191,01
BA 33	Ácido 2-hidroxibenzoico	138,12
BA 34	Ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico	201,57
BA 35	Ácido 4-fluorobenzoico	140,11
BA 36	Ácido 2-nitrobenzoico	167,12
BA 37	Ácido 4-nitrobenzoico	167,12

Ácidos cinámicos

CA 1	Ácido α -metilcinámico	162,19
CA 2	Ácido α -fenilcinámico	226,4
CA 3	Ácido 2-bromo-4,5-dimetoxicinámico	287,11
CA 4	Ácido 2-clorocinámico	182,61
CA 5	Ácido 2,4-diclorocinámico	217,05
CA 6	Ácido 3,4-dihidroxicinámico	180,16
CA 7	Ácido 2,4-dimetoxicinámico	208,21
CA 8	Ácido 3,5-di-terc-butil-4-hidroxicinámico	276,37
CA 9	Ácido 3-fluorocinámico	166,15
CA 10	Ácido 2-hidroxicinámico	164,16
CA 11	Ácido 3-hidroxicinámico	164,16
CA 12	Ácido 4-hidroxicinámico	164,16
CA 13	Ácido 2-metoxicinámico	178,19
CA 14	Ácido 3-metoxicinámico	178,19
CA 15	Ácido 4-metoxicinámico	178,19
CA 16	Ácido 2-metilcinámico	162,19
CA 17	Ácido 3-metilcinámico	162,19
CA 18	Ácido 4-metilcinámico	162,19
CA 19	Ácido 3-(1-naftil)acrílico	224,46
CA 20	Ácido 4-fenilcinámico	224,26
CA 21	Ácido 3,4,5-trimetoxicinámico	238,24
CA 22	Ácido 4-isopropilcinámico	190,24
CA 23	2,6-dicloro	218,063
CA 24	3-benciloxi	254,234
CA 25	2-bromo-4,5-dimetoxi	287,12
CA 26	2-cloro-6-fluoro	200,6
CA 27	alfa-metil-2,4,5-trimetoxi	252,27
CA 28	2-n-hexiloxi	250,22
CA 29	5-bromo-2-metoxi	257,09
CA 30	2-benciloxi	254,234
CA 31	2,4,5-trimetoxi	238,24
CA 32	2,6-difluoro	184,14
CA 33	2-t-butiltio	236,157
CA 34	2-cloro-5-nitro	227,61
CA 35	2,3-dimetoxi	208,21
CA 36	3,5-di-terc-butil-4-hidroxi	276,37
CA 37	2,5-dimetoxi	208,22
CA 38	Ácido trans-cinámico	147
CA 39	Ácido cis-cinámico	147

Ácidos grasos

FA 1	Ácido acético	60,05
FA 2	Ácido propiónico	74,08
FA 3	Ácido pivalico	102,13
FA 4	Ácido 1-fenil-1-ciclopentano	162,19
FA 5	Ácido 1-fenil-1-ciclopropano	190,24
FA 6	Ácido isovalérico	102,13
FA 7	Ácido 4-metilvalérico	116,16
FA 8	Ácido ciclopentilacético	128,17
FA 9	Ácido ciclopentilcarboxílico	114,14
FA 10	trans-2-fenil-1-ciclopropil CA	162,19
FA 11	Ácido ciclohexano-carboxílico	128,17

Hidroxiácidos

HA 1	2-Hidroxi-3-metil-butírico	118,13
HA 2	2-Hidroxi-2-metil-butírico	118,13
HA 3	3-Hidroxi-butírico	104,11
HA 4	3-Hidroxi-4-trimetilamino-butírico	197,66
HA 5	2-Fenil-3-hidroxi-propiónico	166,18

Ácidos nicotínicos

NA 1	Ácido 2-(n-amiltio)nicotínico	225,31
NA 2	Ácido 5-bromonicotínico	202,01
NA 3	Ácido 6-cloronicotínico	157,56
NA 4	Ácido 2-cloronicotínico	157,56
NA 5	Ácido 2-(metiltio)nicotínico	169,2
NA 6	Ácido nicotínico	123,11
NA 7	Ácido picolínico	123,11
NA 8	Ácido 2-piridilacético HCl	173,6
NA 9	Ácido 3-piridilacético HCl	173,6
NA 10	Ácido 4-piridilacético HCl	173,6
NA 11	Ácido 2-(feniltio)nicotínico	231,27
NA 12	2-hidroxi-6-metil-nicotínico	153,14
NA 13	Ácido 3-(3-piridil)acrílico	149,15
NA 14	Ácido 3-(4-piridil)acrílico	149,15

5

Ácido propiónico

PP 1	fenil-propiónico	150,18
PP 2	Ácido 3,3-difenilpropiónico	226,28
PP 3	Ácido 3-fenilbutírico	164,2
PP 4	Ácido 3-(2-hidroxifenil)propiónico	166,18
PP 5	Ácido 3-(3-hidroxifenil)propiónico	166,18
PP 6	Ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico	166,18
PP 7	Ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico	180,2
PP 8	Ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico	180,2
PP 9	Ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiónico	240,26
PP 10	Ácido 3-(2-metoxifenil)propiónico	180,2
PP 11	Ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)propiónico	210,24
PP 12	Ácido 3-(2-clorofenil)propiónico	184,62
PP 13	Ácido 3-(4-aminofenil)propiónico	165,119
PP 14	Ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico	168,17
PP 15	Ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico	182,18
PP 16	3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)	196,2
PP 17	3-(3,5-dinitro-4-hidroxifenil)	256,2
PP 18	Ácido 3-(pentafluorofenil)propiónico	
PP 19	Ácido 3-(4-Boc-aminofenil)propiónico	265
PP 21	Ácido 2,2-difenilpropiónico	226,28

Ácido fenilacético

PA 1	Ácido 4-aminofenilacético	151,17
PA 2	Ácido 4-bifenilacético	288,55
PA 3	Ácido 2-bromofenilacético	215,05
PA 4	Ácido 4-bromofenilacético	215,05
PA 5	Ácido 4-(n-butoxi)fenilacético	208,26
PA 7	Ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético	186,59
PA 8	Ácido 2-clorofenilacético	170,6
PA 9	Ácido 3-clorofenilacético	170,6
PA 10	Ácido 4-clorofenilacético	170,6
PA 11	Ácido 2-cloro-6-fluorofenilacético	188,59
PA 12	Ácido 2,4-diclorofenilacético	205,04
PA 13	Ácido 2,6-diclorofenilacético	205,04
PA 14	Ácido 3,4-diclorofenilacético	205,04
PA 15	Ácido 2,5-dimetoxifenilacético	196,2
PA 16	Ácido 3,4-dimetoxifenilacético	196,2
PA 17	Ácido 2,5-dimetilfenilacético	164,2
PA 18	Ácido 2,4-dinitrofenilacético	226,15
PA 19	Ácido 2-fluorofenilacético	154,14
PA 20	Ácido 3-fluorofenilacético	154,14
PA 21 1	Ácido 4-fluorofenilacético	154,14
PA 22	Ácido 2-hidroxifenilacético	152,15
PA 23	Ácido 4-hidroxifenilacético	152,15
PA 24	Ácido 2-metoxifenilacético	166,18
PA 25	Ácido 3-metoxifenilacético	166,18
PA 26	Ácido 4-metoxifenilacético	166,18
PA 27	Ácido 2-metilfenilacético	150,18
PA 28	Ácido 3-metilfenilacético	150,18
PA 29	Ácido 4-metilfenilacético	150,18
PA 30	Ácido 2-nitrofenilacético	181,15
PA 31 1	Ácido 4-nitrofenilacético	181,15
PA 32	Ácido fenilacético	136,15
PA 33	Ácido 2-trifluorometilfenilacético	204,15
PA 34	Ácido 3-trifluorometilfenilacético	204,15
PA 35	Ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético	226,23
PA 36	Ácido 4-etoxifenilacético	180,22
PA 37	Ácido mesitilacético	178,23
PA 38	4-dimetil-amino PA	
PA 39	3-hidroxifenil PA	
PA 40	difenil-acético	

Referencias

- 5 (1) Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I., Investigation of the N-substituent conformation governing potency and μ receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.* 1998, 41 (11), 1980-1990.
- 10 (2) Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Cantrell, B.E.; Johnson, B.G.; Reel, J.K.; Snoddy, J.D.; Takemori, A.E.; Zimmerman, D.M., 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2842-2850.
- (3) Xu, H.; Lu, Y.-F.; Partilla, J.S.; Brine, G.A.; Carroll, F.I.; Rice, K.C.; Lai, J.; Porreca, F.; Rothman, R.B., Opioid peptide receptor studies. 6. The 3-methylfentanyl congeners RTI-4614-4 and its enantiomers differ in efficacy, potency, and intrinsic efficacy as measured by stimulation of [35 S]GTP- γ -S binding using cloned m-opioid receptors. *Analgesia* 1997, 3, 35-42.

(4) Rothman, R.B.; Xu, H.; Seggel, M.; Jacobson, A.E.; Rice, K.C.; Brine, G.A.; Carroll, F.I., RTI-4614-4: an analog of (+)-cis-3-methylfentanyl with a 27,000-fold binding selectivity for mu versus delta opioid binding sites. *Life Sci.* 1991, 48, PL111-PL-116.

5

(5) Rothman, R.B.; Bykov, V.; de Costa, B.R.; Jacobson, A.E.; Rice, K.C.; Brady, L.S., Interaction of endogenous opioid peptides and other drugs with four kappa opioid binding sites in guinea pig brain. *Peptides* 1990, 11, 311-331.

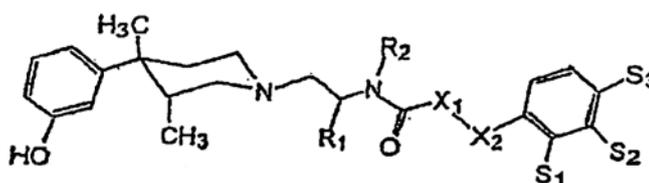
(6) Rodbard, D.; Lenox, R.H.; Wray, H.L.; Ramseth, D. Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin. Chem.* 1976, 22, 350- 58.

10

(7) Takemori et al, *J. Pharm. Exp. Ther.*,1988, 246 (1), 255-258.

Tabla 1. Resultados del cribado de la inhibición de isómeros estructurales seleccionados del compuesto 8, tomados de la biblioteca frente al ligando selectivo para el receptor opiáceo kappa [³H]U69.593

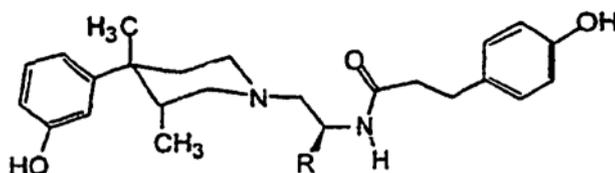
15



Compuesto	R1	R2	X1	X2	S ₁	S ₂	S ₃	% de inhibición con 100 nM
8	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH	71
9	i-Pr ^α	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH	11
10	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	H	28
11	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	20
12	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	25
13	i-Pr	H	CH ₂	--	H	H	OH	6
14	i-Pr	H	CH ₂	CH ^b	H	H	OH	15
15	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	F	26
16	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OH	OH	31
17	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OCH ₃	OH	42
18	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OCH ₃	16
19	H	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH	11
DMSO								4

^aEl carbono al que está unido el grupo i-Pr tiene la estereoquímica opuesta a la del compuesto 8. ^bDoble enlace trans.

Tabla 2. Datos de unión de radioligando para el compuesto 8 y compuestos relacionados en ensayos de receptores opiáceos mu, delta y kappa



Compuesto	R	Ki (nM±SD) (-nH)			μ/κ	δ/κ
		[³ H]DAMGO	[³ H]DADLE	[³ H]U69.593		
8	i-Pr	393±13,3 (0,89±0,02)	>5700	6,91 ±0,55 (0,81±0,05)	57	>824
24	i-Bu	398±72,3 (0,91±0,16)	NA	89,3±7,03 (0,78±0,05)	4,5	
25	sec-Bu	421 ±30,5 (0,91±0,06)	NA	8,84±0,30 (0,87±0,02)	47	
26	c-Hex	234±25,2 (0,84±0,08)	NA	83,1 ±5,7 (0,79±0,04)	2,8	
27	Bencilo	9,6±1,18 (0,89±0,09)	NA	54,6±3,5 (0,86±0,04)	0,17	
5a ^a		0,74±0,05 (0,89±0,09)	322±38,1 (0,75±0,09)	122 ± 11,9 (0,52±0,07)	0,006	2,6
1(nor-BNI) ^{b,c}		47,2±3,3	42,9±11	0,28 ± 0,07	181	150
naltrexona ^b		1,39 ±0,40 (0,9460,08)	94,9±6,6 (1,01±0,09)	4,71 ±0,12 (1,05±0,08)	0,30	20,1

^aDatos tomados de la referencia 1

^bDatos proporcionados por referencia; el compuesto no es un derivado del compuesto 8. ^cDatos tomados de la referencia 7. [³H]DAMGO, [³H]DPDPE, y [³H]U69593 se usaron como los radioligandos para los ensayos de los receptores mu, delta y kappa, respectivamente. Se usaron membranas de cerebro de cobaya.

5

Tabla 3. Inhibición por antagonistas de la unión de [³⁵S]GTPγS en el núcleo caudado de cobaya, estimulada por los agonistas de opiáceos selectivos DAMGO (μ), SNC80 (δ) y U69.593 (κ)

Compuesto	Ki (nM±SD) (-nH) ^a		
	DAMGO ^b	SNC80 ^c	U69.593 ^d
8	7,25 ± 0,52 (1,11 ± 0,08)	450 ± 74,1 (1,05 ± 0,17)	4,70 ± 0,56 (1,38 ± 0,19)
5a ^e	0,039 ± 0,003 (1,06 ± 0,07)	1,48 ± 0,094 (1,19 ± 0,08)	1,04 ± 0,061 (1,07 ± 0,06)
1, nor-BNI	16,75 ± 1,47 (1,02 ± 0,09)	10,14 ± 0,96 (1,18 ± 0,12)	0,038 ± 0,005 (0,97 ± 0,12)
naltrexona	0,93 ± 0,21 (1,03 ± 0,22)	19,3 ± 2,25 (1,05 ± 0,17)	2,05 ± 0,21 (1,38 ± 0,19)

^aVéase la nota a de la tabla 2

^bDAMGO [(D-Ala²,MePhe⁴,Gli-ol⁵)encefalina].

10 Agonista selectivo para el receptor opiáceo mu. ^cSNC-80 ([(+)-4-[(αR)-α-(2S,5R)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-metoxibencil]-N,N-dietilbenzamida). Agonista selectivo para el receptor opiáceo delta. ^dU69.593 [(5α,7α,8β)-(-)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida]. Agonista selectivo para el receptor opiáceo kappa. ^eDatos tomados de la referencia 1.

Apéndice. Análisis

15

N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilbutil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (8). Anal. calculado para C₂₇H₃₉ClN₂O₃·1,5H₂O: C, 64,59, H, 8,43; N, 5,58. Encontrado: C, 64,35; H, 8,12; N, 5,38.

20 **N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-4'-metilpentil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (24).** Anal. calculado para C₂₈H₄₀N₂O₃: C, 74,30, H, 8,91; N, 6,19. Encontrado: C, 74,12; H, 9,22; N, 6,30.

N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-metilpentil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (25). Anal. calculado para C₂₈H₄₀N₂O₃: C, 74,30, H, 8,91; N, 6,19. Encontrado: C, 74,02; H, 9,20; N, 6,25.

25 **N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-2'-ciclohexiletil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (26).**

Anal. calculado para C₃₀H₄₂N₂O₃: C, 75,28, H, 8,84; N, 5,85. Encontrado: C, 75,18; H, 8,96; N, 5,97.

N-((2'S)-[3-(4-Hidroxifenil)propanamido]-3'-fenilpropil)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (27). Anal. calculado para C₃₁H₃₈N₂O₃: C, 76,51, H, 7,87; N, 5,76. Encontrado: C, 76,15; H, 7,99; N, 5,89.

5

Resultados y discusión

Tanto los estudios iniciales como el trabajo realizado en el laboratorio de los autores de la invención, han proporcionado pruebas de que la actividad antagonista de algunos compuestos de piperidina N-sustituidos se expresa por una interacción de receptor-ligando con conformación de silla de la piperidina/fenilo ecuatorial como se ilustra en la figura 7b². Esto contrasta con la conformación de silla de piperidina/fenilo axial presentada por la naltrexona (figura 7a).

Tabla 10. Afinidades de los antagonistas 3,4-dimetil-(3'-hidroxifenil)piperidina N-sustituida para los receptores opiáceos mu y kappa^a

Compuesto	Ki (nM)	
	μ [³ H]Nal ^b	κ [³ H]EKC ^c
4a	80	833
4b	1,5	52
1b, naltrexona	0,56	3,9

^a Datos tomados de la referencia 2.

^b [³H]Naloxona (ensayo del receptor μ)

^c [³H]Etilcetociclazocina (ensayo de receptor κ)

Tabla 11. Inhibición por antagonistas de la unión de [³⁵S]GTPγS en el núcleo caudado de cobaya, estimulada por los agonistas de opiáceos selectivos DAMGO (mu), SNC80 (delta) y U69.593 (kappa)

Compuesto	Ki (nM±SD)		
	μ (DAMGO) ^a	δ (SNC80) ^b	κ (U69.593) ^c
5b	21,2 ± 2,30	750 ± 85,9	105 ± 10,9
5c	0,338 ± 0,028	12,6 ± 1,01	1,34 ± 0,084
1b, naltrexona	0,930 ± 0,21	19,3 ± 2,25	2,05 ± 0,21

^a DAMGO [(D-Ala²,MePhe⁴,Gli-ol⁵)encefalina], Agonista selectivo para el receptor opiáceo mu. ^bSNC-80 [(+)-4-[(αR)-α-(2S,5R)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-metoxibencil]-N,N-dietilbenzamida). Agonista selectivo para el receptor opiáceo delta. Agonista selectivo para el receptor opiáceo delta. ^cU69.593 (trans-3,4-dicloro-N-metil[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]bencenoacetamida). Agonista selectivo para el receptor opiáceo kappa.

20 Apéndice

Análisis elemental

Compuesto	Calculado			Encontrado		
	C	H	N	C	H	N
9 C ₁₇ H ₂₅ NO	78,72	9,71	5,40	78,79	9,75	5,34
5b C ₁₆ H ₂₄ ClNO	68,19	8,53	4,91	68,25	8,53	5,03
5c C ₂₃ H ₃₀ ClNO	74,27	8,13	3,77	74,16	8,12	3,71

25 Datos de cristalografía de rayos X para el compuesto 5b

Tabla S1. Datos cristalinos y refinamiento de estructura para el compuesto 5b

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₂₄ Cl N O	
Peso fórmula	281,81	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones de la celda unidad	a = 14,183(1) Å b = 9,996(1) Å c = 11,126(1) Å	α = 90° β = 90,33(2)° γ = 90°
Volumen	1577,5(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,187 mg/m ³	

Coeficiente de absorción	2,072 mm ⁻¹
F(000)	608
Tamaño del cristal	0,40 x 0,26 x 0,24 mm ³
Intervalo zeta para la recolección de datos	de 3,12 a 57,49°
Intervalos de los índices	-15<=h<=3, -10<=k<=1, -12<=l<=12
Reflexiones recogidas	2651
Reflexiones independientes	2154 [R(int) = 0,0312]
Corrección de absorción	Integración
Transmisión máx. y mín.	0,6449 y 0,5284
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	2153 / 0 / 180
Bondad del ajuste en F ²	1,047
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0472, wR2 = 0,1367
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0598, wR2 = 0,1493
Mayor diferencia entre máximo y mínimo	0,213 y -0,228 e.Å ⁻³

Tabla S2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el compuesto **5b**. U(eq) se define como una tercera parte de la señal del tensor ortogonalizado U^{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6176(1)	534(1)	8837(1)	56(1)
C(1)	6136(2)	-4826(3)	7545(2)	44(1)
N(2)	6354(2)	-5819(2)	6563(2)	45(1)
C(2)	5733(3)	-7019(3)	6587(3)	64(1)
C(3)	7374(2)	-6184(3)	6510(3)	54(1)
C(4)	8010(2)	-4963(3)	6522(3)	49(1)
C(5)	7760(2)	-3857(3)	7430(2)	40(1)
C(6)	7948(2)	-4300(3)	8752(2)	48(1)
C(7)	7345(2)	-5466(3)	9198(3)	58(1)
C(8)	6319(2)	-5367(3)	8813(2)	56(1)
C(9)	6690(2)	-3545(2)	7321(2)	39(1)
C(9A)	6394(2)	-2839(3)	6157(2)	48(1)
C(10)	8344(2)	-2595(3)	7206(2)	43(1)
C(11)	8071(2)	-1398(3)	7730(3)	49(1)
O(12)	8256(2)	962(2)	8052(3)	79(1)
C(12)	8549(2)	-214(3)	7554(3)	56(1)
C(13)	9351(2)	-206(4)	6853(3)	68(1)
C(14)	9646(2)	-1386(4)	6351(3)	72(1)
C(15)	9160(2)	-2568(3)	6503(3)	60(1)

Tabla S3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para el compuesto 5b

C(1)-N(2)	1,509(3)
C(1)-C(9)	1,524(4)
C(1)-C(8)	1,532(4)
N(2)-C(2)	1,488(4)
N(2)-C(3)	1,494(4)
C(3)-C(4)	1,517(4)
C(4)-C(5)	1,540(4)
C(5)-C(10)	1,530(4)
C(5)-C(9)	1,553(3)
C(5)-C(6)	1,558(4)
C(6)-C(7)	1,530(4)
C(7)-C(8)	1,518(4)
C(9)-C(9A)	1,533(3)
C(10)-C(11)	1,387(4)
C(10)-C(15)	1,401(4)
C(11)-C(12)	1,378(4)
O(12)-C(12)	1,365(4)
C(12)-C(13)	1,383(5)
C(13)-C(14)	1,371(5)
C(14)-C(15)	1,379(5)
N(2)-C(1)-C(9)	109,1(2)
N(2)-C(1)-C(8)	113,6(2)
C(9)-C(1)-C(8)	111,2(2)
C(2)N(2)-C(3)	112,2(2)
C(2)-N(2)-C(1)	113,1(2)
C(3)-N(2)-C(1)	113,1(2)
N(2)-C(3)-C(4)	112,3(2)
C(3)-C(4)-C(5)	116,4(2)
C(10)-C(5)-C(4)	111,0(02)
C(10)-C(5)-C(9)	110,5(2)
C(4)-C(5)-C(9)	108,8(2)
C(10)-C(5)-C(6)	107,4(2)
C(4)-C(5)-C(6)	112,1(2)
C(9)-C(5)-C(6)	107,0(2)
C(7)-C(6)-C(5)	115,5(2)
C(8)-C(7)-C(6)	113,3(2)
C(7)-C(8)-C(1)	116,1(2)
C(1)-C(9)-C(9A)	112,7(2)
C(1)-C(9)-C(5)	108,9(2)
C(9A)-C(9)-C(5)	114,9(2)
C(11)-C(10)-C(15)	116,8(3)
C(11)-C(10)-C(5)	119,4(2)
C(15)-C(10)-C(5)	123,8(2)
C(12)-C(11)-C(10)	122,9(3)
O(12)-C(12)-C(11)	122,1(3)
O(12)-C(12)-C(13)	118,5(3)
C(11)-C(12)-C(13)	119,4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	118,6(3)
C(13)-C(14)-C(15)	122,2(3)
C(14)-C(15)-C(10)	120,0(3)

Tabla S4. Parámetros de desplazamientos anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el compuesto 5b. El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cl(1)	62(1)	59(1)	48(1)	3(1)	-5(1)	10(1)
C(1)	47(2)	39(2)	45(2)	1(1)	-1(1)	-1(1)
N(2)	58(2)	34(1)	43(1)	3(1)	-7(1)	-4(1)
C(2)	88(2)	42(2)	62(2)	5(2)	-8(2)	-21(2)
C(3)	67(2)	44(2)	52(2)	-7(1)	-4(1)	11(2)
C(4)	52(2)	47(2)	50(2)	-7(1)	-1(1)	9(1)
C(5)	41(1)	36(1)	42(1)	-2(1)	-2(1)	5(1)
C(6)	50(2)	48(2)	45(2)	-1(1)	-9(1)	7(1)
C(7)	80(2)	51(2)	43(2)	8(1)	-8(2)	-2(2)
C(8)	70(2)	53(2)	45(2)	4(1)	4(1)	-16(2)
C(9)	39(1)	35(1)	42(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C(9A)	50(2)	40(2)	56(2)	6(1)	-8(1)	1(1)
C(10)	36(1)	48(2)	45(2)	2(1)	-2(1)	-2(1)
C(11)	41(2)	44(2)	62(2)	-3(1)	4(1)	-4(1)
O(12)	73(2)	40(1)	124(2)	-6(1)	8(2)	-10(1)
C(12)	48(2)	49(2)	69(2)	2(2)	-8(2)	-8(1)
C(13)	54(2)	65(2)	85(2)	7(2)	-2(2)	-22(2)
C(14)	44(2)	92(3)	83(2)	-1(2)	14(2)	-19(2)
C(15)	45(2)	68(2)	68(2)	-9(2)	5(2)	-2(2)

Tabla S5. Coordenadas de los átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto 5b.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5464(2)	-4606(3)	7484(2)	52
H(2)	6227(18)	-5389(28)	5805(27)	48(8)
H(2A)	5086(3)	-6741(3)	6621(3)	97
H(2B)	5881(3)	-7550(3)	7282(3)	97
H(2C)	5832(3)	-7540(3)	5874(3)	97
H(3A)	7489(2)	-6694(3)	5783(3)	65
H(3B)	7531(2)	-6749(3)	7191(3)	65
H(4A)	8004(2)	-4574(3)	5723(3)	59
H(4B)	8649(2)	-5258(3)	6687(3)	59
H(6A)	8607(2)	-4549(3)	8829(2)	57
H(6B)	7843(2)	-3538(3)	9274(2)	57
H(7A)	7605(2)	-6297(3)	8894(3)	70
H(7B)	7378(2)	-5497(3)	10069(3)	70
H(8A)	5994(2)	-4795(3)	9381(2)	67
H(8B)	6040(2)	-6250(3)	8870(2)	67
H(9A)	6538(2)	-2934(2)	7981(2)	46
H(9AA)	6762(2)	-2041(3)	6057(2)	73
H(9AB)	5738(2)	-2608(3)	6196(2)	73
H(9AC)	6496(2)	-3425(3)	5487(2)	73
H(11A)	7544(2)	-1394(3)	8222(3)	59
H(12)	7646(36)	906(46)	8364(40)	110(15)
H(13A)	9683(2)	583(4)	6724(3)	82
H(14A)	10192(2)	-1389(4)	5893(3)	87
H(15A)	9374(2)	-3347(3)	6139(3)	72

Este ejemplo se describe en Tomas y col., *J. Med. Chem.*, V, 41, No, 21, 4143-4149 (1998) incorporado en el presente documento por referencia, incluido "Supporting Information Available" descrito en la pág. 4149.

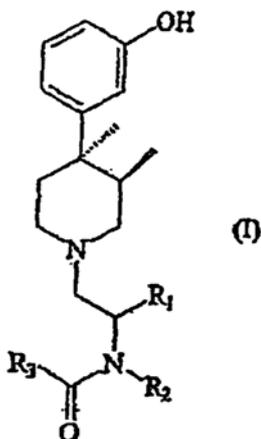
Es evidente que son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede llevar a la práctica de otra forma que la descrita específicamente en el presente documento.

10

Todas las referencias citadas antes se incorporan en esta solicitud por referencia en su totalidad salvo que se indique lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



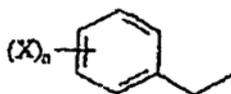
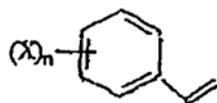
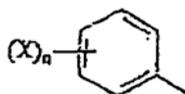
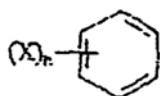
5

en la que

R₁ es hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo butilo secundario, un grupo bencilo o un grupo fenilo;

10 R₂ es hidrógeno o un grupo metilo; y

R₃ es



15

cada X es, independientemente -OH, OMetilo, OEtilo, OBencilo, OnButilo, OFenilo, Metilo, Isopropilo, Butilo, fenilo, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, F, Cl,

n es 1 ó 2;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R₁ es hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclohexilo, un grupo butilo secundario, un grupo bencilo o un grupo fenilo;

R₂ es hidrógeno o un grupo metilo;
n es 1 ó 2 .

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

5 R₁ es hidrógeno, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, o un grupo butilo secundario;
n es 1 ó 2.

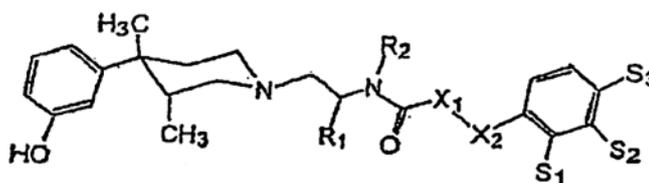
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

R₁ es hidrógeno, un grupo metilo o un grupo isopropilo;

10 R₂ es hidrógeno o un grupo metilo;
n es 1 ó 2, y al menos un X es -OH, -OCH₃ o -F.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que al menos un X es -OH.

15 6. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en la que R₁, R₂, X₁, X₂, S₁, S₂, S₃ son como se definen en la siguiente tabla:

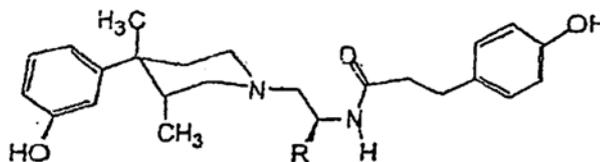
20

Compuesto	R ₁	R ₁	X ₁	X ₂	S ₁	S ₂	S ₃
8	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH
9	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH
10	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	H
11	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OH	H
12	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	OH	H	H
13	i-Pr	H	CH ₂	-	H	H	OOH
14	i-Pr	H	CH	CH	H	H	OH
15	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	F
16	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OR	OH
17	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	OCH ₃	OH
18	i-Pr	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OCH ₃
19	H	H	CH ₂	CH ₂	H	H	OH

y en la que en el compuesto 9, el carbono al que está unido el grupo i-Pr tiene la estereoquímica opuesta a la que tiene en el compuesto 8; y en el compuesto 14 el doble enlace que une X₁ y X₂ es un doble enlace *trans*.

25

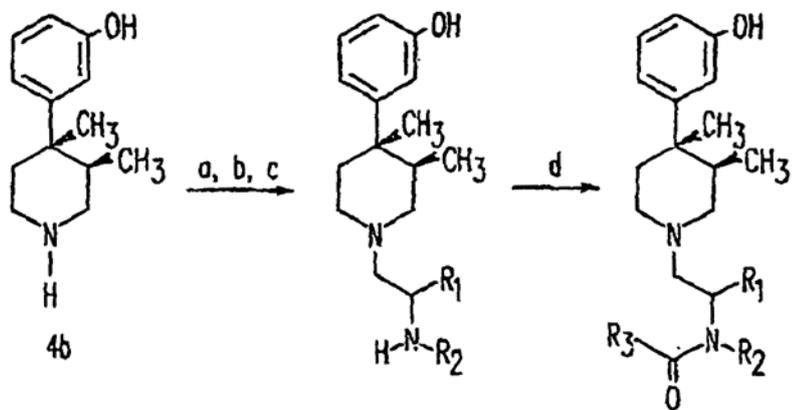
7. El compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está representado por la siguiente fórmula:



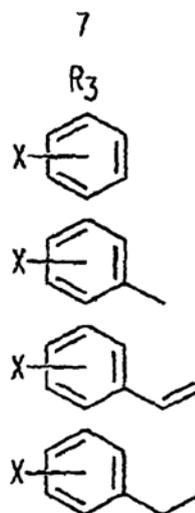
en la que R es como se define en la siguiente tabla:

Compuesto	R
24	i-Bu
25	sec-Bu
26	c-Hex
27	Bencilo

FIG. 3



	R ₁	R ₂
6a,	H	H
b,	H	CH ₃
c,	CH ₃	H
d,	CH ₃	CH ₃
e,	i-Pr	H
f,	i-Pr	H
g,	i-Bu	H
h,	s-Bu	H
i,	c-Hex	H
j,	Ph	CH ₃
k,	Bn	H



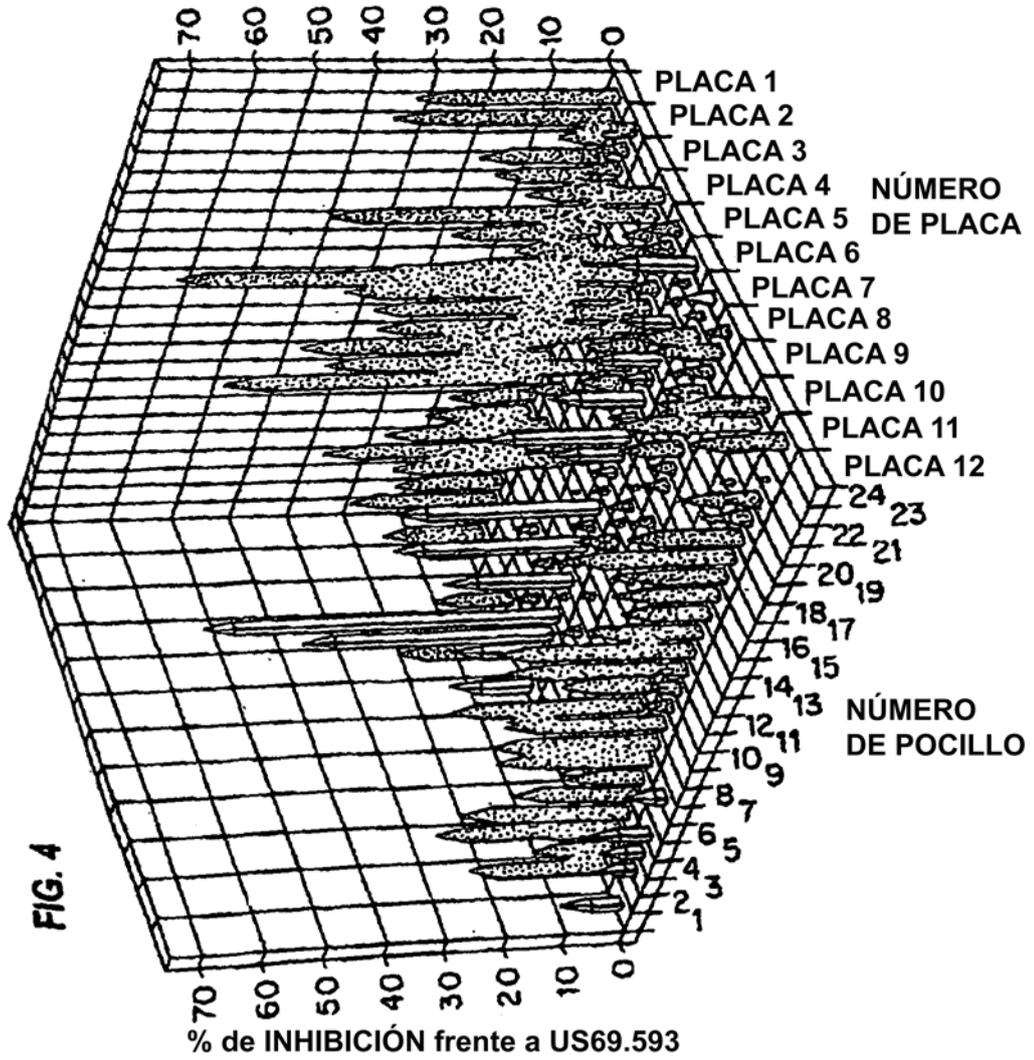
X=OH, OMe, OEt, OBn,
OnBu, OPh, Me, iPr, Bu,
Ph, NMe₂, CONH₂, F, Cl, Br.

Reactivos: (a) Boc-aminoácido, BOP, TEA, THF;

(b) TFA, CH₂Cl₂;

(c) borano / sulfuro de dimetilo;

(d) R₃CO₂H, BOP, TEA, THF.



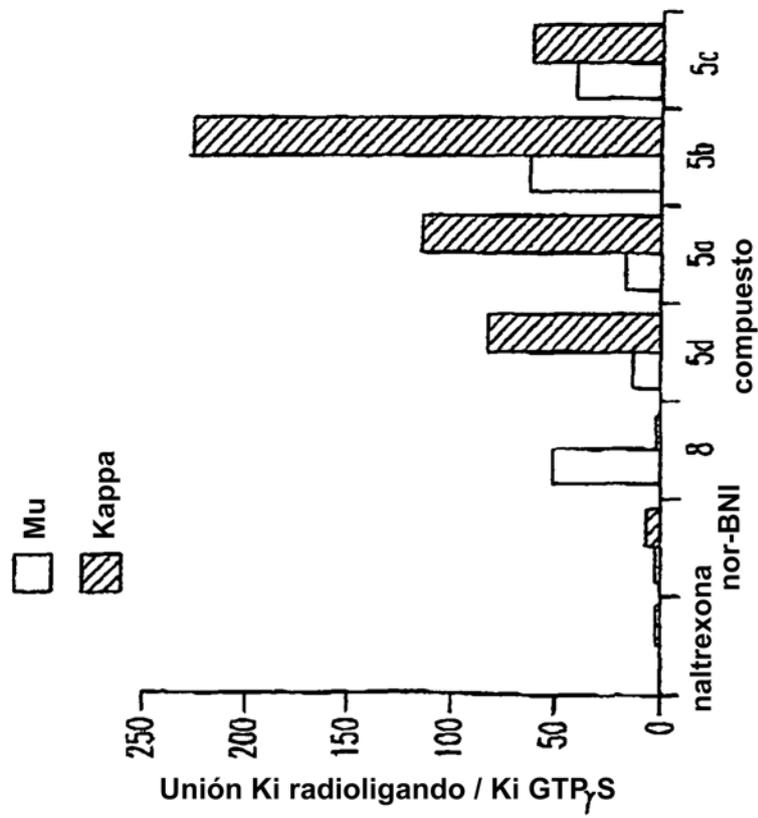
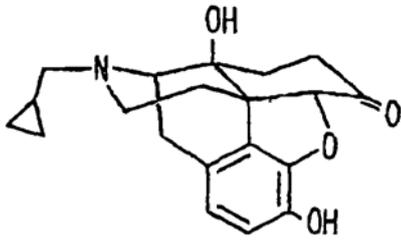


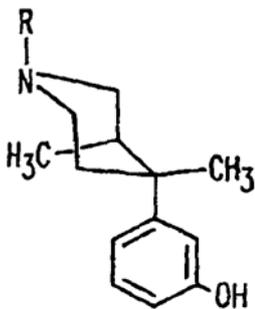
FIG. 5

FIG. 7A



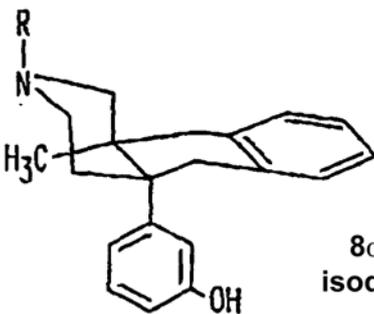
Naltrexona
(fenilo axial/piperidina en silla)

FIG. 7B



3,4-Dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina
(fenilo ecuatorial/piperidina en silla)

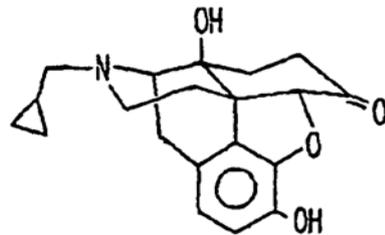
FIG. 7C



**8 α -Metil-4 α -(3-hidroxifenil)octahidrobenzo[e]
isoquinolina** (fenilo ecuatorial/piperidina en silla)

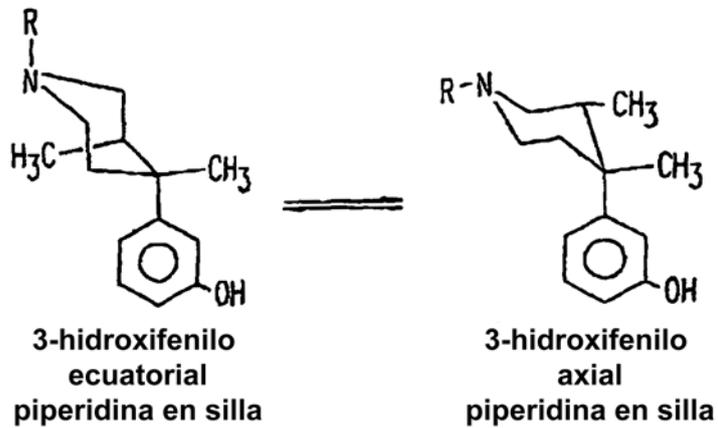
FIG. 13

Naltrexona (1b)

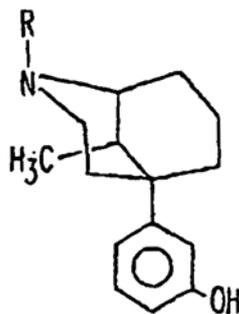


3-hidroxifenilo axial - piperidina en silla

3,4-Dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (4)



**2-Alquil-9 β -metil-5-(3-hidroxifenil)
morfano (5)**



3-hidroxifenilo ecuatorial - piperidina en silla

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el autor de la solicitud es sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado al recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

Bibliografía de no patentes citada en la descripción

- Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 1996, vol. 17, 858-881
- **Dhawan, B.N.; Cesselin, F.; Raghurir, R.; Reisine, T.; Bradley, P.B.; Portoghese, P.S.; Hamon, M.** International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1996, vol. 48, 567-592
- The evolution of concepts of opioid receptors. **Martin, W.R.** The Opiate Receptors. Humana-Press Inc, 1988, 3-22
- **Portoghese, P.S.; Nagase, H.; Lipkowski, A.W.; Larson, D.L.; Takemori, A.E.** Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity [published erratum appears in *J. Med. Chem.*, October 1988, vol. 31 (10), 2056
- *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31 (83), 6-841
- **Portoghese, P.S.;** An approach to the design of receptor-type-selective non-peptide antagonists of peptidergic receptors: δ opioid antagonists. *J. Med. Chem.*, 1991, vol. 34 (6), 1757-1762
- **Dondio, G.; Ronzoni, S.; Eggleston, D.S.; Artico, M.; Petrillo, P.; Petrone, G.; Visentin, L.; Farina, C.; Vecchietti, V.; Clarke, G.D.** Discovery of a novel class of substituted pyrrolooctahydroisoquinolines as potent and selective δ opioid agonists, based on an extension of the message-address concept. *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 3192-3198
- **Zimmerman, D.M.; Nickander, R.; Homg, J.S.; Wong, D.T.** New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series. *Nature*, 1978, vol. 275, 332-334
- **Zimmerman, D.M.; Leander, J.D.** Invited perspective, selective opioid receptor agonists and antagonists: Research tools and potential therapeutic agents. *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, 895-902
- An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. **Rothman, R.B.; Gorelick, D.A.; Eichmiller, P.R.; Hill, B.H.; Norbeck, J.; Liberto, J.G.** Problems of Drug Dependence, 1997: Proceedings of the 59th Annual Scientific Meeting. U. S. Department of Health and Human Services, 1997, vol. 178, 309
- **Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I.** Investigation of the N-substituent conformation governing potency and μ receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41 (11), 1980-1990
- Analgesics. **Aldrich, J.V.** Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. John Wiley & Sons, Inc, 1996, vol. 3
- **Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Cantrell, B.E.; Johnson, B.G.; Reel, J.K.; Snoddy, J.D.; Takemori, A.E.** 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.*, 1993, vol. 36 (20), 2842-2850
- **Zimmerman, D.M.; Smits, S.; Nickander, R.** Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. *Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*, 1978, 237-247
- **Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Nickander, R.** *Drug Alcohol Depend.*, 1985, vol. 14, 381-402
- **Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Zimmerman, D.M.; Gidda, S.J.; Cantrell, B.E.; Scoepp, D.D.; Johnson, B.G.** *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37, 2262-2265
- **Evans, D.A.; Mitch, C.H.; Thomas, R.C.; Zimmerman, D.M.; Robey, R.L.** Application of metalated enamines to alkaloid synthesis. An expedient approach to the synthesis of morphine-based analgesics. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, vol. 102, 5955-5956
- **Kreek, M.J.** Opiates, opioids and addiction. *Mol. Psychiatry*, 1996, vol. 1 (3), 232-254
- **Zimmerman, D.M.; Gidda, J.S.; Cantrell, B.E.; Schoepp, D.D.; Johnson, B.G.; Leander, J.D.**

Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorder. *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37 (15), 2262-2265

• **Awaya, H.; May, E.L.; Aceto, M.D.; Merz, H.; Rogers, M.E.; Harris, L.S.** Racemic and optically active 2,9-dimethyl-5-(m-hydroxyphenyl)morphans and pharmacological comparison with the 9-demethyl homologues. *J. Med. Chem.*, 1984, vol. 27, 536-539

• **Chang, K.J.; Rigdon, G.C.; Howard, J.L.; Mc-Nutt, R.W.** A novel potent and selective nonpeptidic delta opioid receptor agonist, BW373U86. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1993, vol. 267, 852-857

• **Calderon, S.N.; Rothman, R.B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J.L.; McNutt, R.W.; Xu, H.; Smith, L.E.; Bilsky, E.J.; Davis, P.; Rice, K.C.** Probes for narcotic receptor mediated phenomena. 19. Synthesis of (+)-4-[(□R)-□-(2S,SR)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl]-3-methoxybenzyl]-N,N-diethylbenzamide (SNC 80): A highly selective, nonpeptide δ opioid receptor agonist. *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37, 2125-2128

• **Van Bever, W.F.; Niemegeers; C.J.E.; Janssen, P.A.J.** Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide. *J. Med. Chem.*, 1974, vol. 17 (10), 1047-1051

• **Xu, H.; Kim, C.-H.; Zhu, Y.C.; Weber, R.J.; Rice, K.C.; Rothman, R.B.** (+)-cis-Methylfentanyl and its analogs bind pseudoirreversibly to the mu opioid binding site: Evidence for pseudoallosteric modulation. *Neuropharmacology*, 1991, vol. 30, 455-462

• Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 1996, vol. 18, 480-590

• **Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.** Carroll, F.I. Investigation of the N-substituent conformation governing potency and receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists. *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41 (11), 1980-1990

• **Mitch, C.H.; Leander, J.D.; Mendelsohn, L.G.; Shaw, W.N.; Wong, D.T.; Cantrell, B.E.; Johnson, B.G.; Reel, J.K.; Snoddy, J.D.; Takemori, A.E.** 3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid

antagonists with potent anorectant activity. *J. Med. Chem.*, 1993, vol. 36 (20), 2842-2850

• **Xu, H.; Lu, Y.-F.; Partilla, J.S.; Brine, G.A.; Carroll, F.I.; Rice, K.C.; Lai, J.; Porreca, F.; Rothman, R.B.** Opioid peptide receptor studies. 6. The 3-methylfentanyl congeners RTI-4614-4 and its enantiomers differ in efficacy, potency, and intrinsic efficacy as measured by stimulation of [³⁵S]GTP- γ -S binding using cloned μ -opioid receptors. *Analgesia*, 1997, vol. 3, 35-42

• **Rothman, R.B.; Xu, H.; Seggel, M.; Jacobson, A.E.; Rice, K.C.; Brine, G.A.; Carroll, F.I.** RTI-4614-4: an analog of (+)-cis-3-methylfentanyl with a 27,000-fold binding selectivity for mu versus delta opioid binding sites. *Life Sci.*, 1997, vol. 48, PL111-PL-116

• **Rothman, R.B.; Bykov, V.; de Costa, B.R.; Jacobson, A.E.; Rice, K.C.; Brady, L.S.** Interaction of endogenous opioid peptides and other drugs with four kappa opioid binding sites in guinea pig brain. *Peptides*, 1990, vol. 11, 311-331

• **Rodbard, D.; Lenox, R.H.; Wray, H.L.; Ramseth, D.** Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin. Chem.*, 1976, vol. 22, 350-58

• **Takemori y col.** *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1988, vol. 246 (1), 255-258

• **Thomas y col.** *J. Med. Chem.*, V., 1998, vol. 41 (21), 4143-4149

• *Supporting Information Available*, 4149