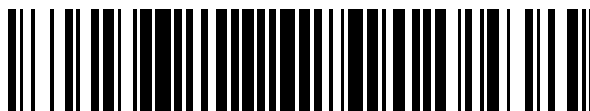


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 271**

51 Int. Cl.:
C07K 5/023 (2006.01)
C07K 5/027 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07846549 .9**
96 Fecha de presentación: **09.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2099815**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Amidas novedosas que actúan sobre los receptores de adenosina**

30 Prioridad:
15.11.2006 GB 0622826

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2012

73 Titular/es:
ANAMAR AB (100.0%)
Kungsportsavenyen 22
411 36 Göteborg , SE

72 Inventor/es:
LUNDSTEDT, TORBJÖRN;
SEIFERT, ELISABETH;
LEK, PER y
BOMAN, ARNE

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

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).

ES 2 389 271 T3

DESCRIPCIÓN

Amidas novedosas que actúan sobre los receptores de adenosina

La presente invención se refiere a amidas novedosas y a estas amidas para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, trastornos mentales y otras enfermedades asociadas a los receptores de adenosina.

- 5 Un objeto adicional de esta invención es proporcionar compuestos para uso terapéutico, especialmente compuestos que tienen un efecto terapéutico por medio del sistema nervioso central (SNC). Más particularmente, los autores proporcionan compuestos que tienen un efecto antagonista sobre el receptor de adenosina A_{2A} en mamíferos, incluyendo el ser humano.

Antecedentes de la invención

- 10 La presente invención se refiere a amidas novedosas. Los compuestos de la presente invención se han ensayado biológicamente hacia los receptores de adenosina y sorprendentemente han mostrado que son capaces de unirse a los receptores de adenosina, que tienen actividad en ensayos funcionales, así como que muestran efecto *in vivo*.

Los compuestos de la presente invención son o bien agonistas o antagonistas de un receptor de adenosina específico o de un número de receptores de adenosina, más específicamente en el receptor de adenosina A_{2A}.

- 15 Existen hoy una gran cantidad de documentos en la bibliografía que describen el presente conocimiento sobre la adenosina y los receptores de adenosina, unos pocos ejemplos se proporcionan más adelante.

- Los receptores de adenosina pertenecen a la clase de receptores acoplados a la proteína G, también conocidos como siete receptores transmembrana, que están todos contruidos a partir de un único polipéptido que forma 7 dominios transmembrana. Como indica el nombre, la adenosina es un ligando endógeno de origen natural, que tras la activación de los receptores inicia un mecanismo de transducción de señal. Actualmente hay cuatro subtipos de receptor de adenosina identificados: A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. (Jacobson y cols., Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 5, 247 - 64, 2006). Todos los receptores tienen un perfil farmacológico único y una distribución en tejidos única y hay creciente evidencia de su influencia en un número de afecciones tales como enfermedades isquémicas cerebrales y cardíacas, trastornos del sueño, cáncer, trastornos inmunes e inflamatorios, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficits respiratorios, depresión, abuso de drogas (anfetamina, cocaína, opioides, etanol, nicotina, cannabinoides), o contra asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsión y abuso de sustancias, sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores para trastornos tales como enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. El A_{2A} de adenosina se ha mostrado que tiene un papel crucial en la modulación de respuestas inflamatorias sistémicas prolongadas (Ohta y cols., Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of Inflammation and protection from tissue damage. *Nature* 414, 916 - 20, 2001). Más específicamente el receptor A_{2A} se ha investigado *in vivo* para el tratamiento de septicemia (Sullivan y cols., A_{2A} adenosine receptor improves survival in mouse models of endotoxemia and sepsis. *J Infect Dis* 189, 1897 - 904, 2004), la enfermedad inflamatoria del intestino (Odashima y cols. Activation of A_{2A} adenosine receptor attenuates intestinal inflammation in animal models of Inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 129, 26 - 33, 2005), reducción de la presión cutánea, formación e inflamación de úlceras (Peirce y cols., Selective A_{2A} adenosine receptor activation reduces skin pressure ulcer formation and Inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281, H67 - 74, 2001), mejora en la cicatrización de heridas (Montesinos y cols., Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A_{2A} receptors. *Am J Pathol* 160, 2009 - 18, 2002), así como está implicada como una vía para el tratamiento de artritis (Hasko y cols., Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity, *Trends Immunol* 25, 33 - 9, 2004).

Por lo tanto, después de más de tres décadas de investigación de los receptores de adenosina, se han identificado una diversidad de acciones fisiológicas que se piensa que están mediadas por los distintos subtipos de cada receptor. Si embargo, en muchos casos, no está todavía totalmente claro qué subtipo es responsable del efecto.

- 45 Los compuestos en la presente solicitud son estructuralmente diferentes de los agonistas y antagonistas de adenosina publicados previamente, por ejemplo en los documentos WO06091936, WO06091898, WO06091897, WO06091896, WO05097140, WO04063177, WO06028618, WO030186926, WO04105755, WO04063177 y revisados en Jacobson y cols.; (Adenosine as receptor targets, *Nature reviews*, 5, 247 - 264, 2006). La mayoría de las aplicaciones se refieren a modificaciones de la propia adenosina, que hace que los efectos observados de los compuestos novedosos sean inesperados.

G. Bergnes y cols. (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, 1999, páginas 2849 - 2853) desvela "Generation of an Ugi Library of Phosphate Mimic-Containing Compounds and Identification of Novel dual Specific Phosphatase Inhibitors".

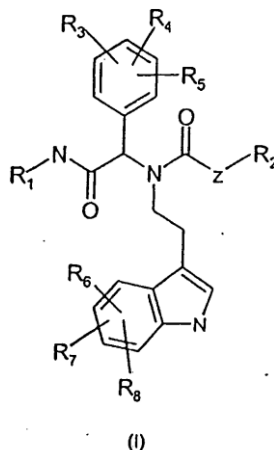
- 55 F. Bonnaterre y cols. (Organic Letters, vol. 8, No. 19, 14 de septiembre de 2006, páginas 4351 - 4354) desvela "Rapid Access to Oxindoles by the Combined Use of an Ugi Four-Component Reaction and a Microwave Assisted Intramolecular Buchwald-Hartwig Amidation Reaction".

J. Zhang y cols. (Bioorganic and Medicinal Chemistry, vol. 9, 2001, páginas 825 - 836) desvela "Identification of Inhibitors of Heparin-Growth Factor Interactions from Combinatorial Libraries of Four-Component Condensation Reactions".

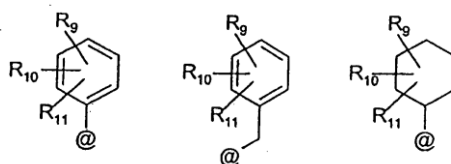
Descripción de la invención

- 5 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es proporcionar compuestos de bajo peso molecular que muestren actividad sobre los receptores de adenosina. Un aspecto adicional es proporcionar compuestos que se puedan recoger después de la administración oral y que penetren bien a través de la barrera cerebral sanguínea.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos de la fórmula general (I):



- 10 y tautómeros, diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos en la que R_1 se selecciona entre;



en la que @ denota la posición en la que R_1 está unida al átomo de nitrógeno;

- 15 en la que Z es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5, preferentemente 1 o 2, y lo más preferentemente 2 átomos de carbono;

R_2 se selecciona entre amino, alquilamino, dialquilamino, por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, o un grupo guanidino;

- 20 R_3 , R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxilo o amino y grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida;

- 25 R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxilo o amino, grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida;

y R_9 , R_{10} y R_{11} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxilo o amino y grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida;

- 30 y sales de los mismos, particularmente sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos inorgánicos u orgánicos.

El término alcoxi también incluye alcoxi condensado, por ejemplo, un grupo metilenodioxo o etilenodioxo tal como se

pudo formar por dos de R₃, R₄ y R₅, R₆, R₇ y R₈, y R₉, R₁₀ y R₁₁ cuando están presentes sobre el sistema de anillos en la fórmula (I).

Cuando se usa en las anteriores definiciones, el término alquilo incluye grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada; el término alcoxi incluye grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada; y el término halógeno incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

Preferentemente, "el alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono" es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

Preferentemente, el "alcoxi que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono" es un alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi o t-butoxi.

Preferentemente, el halógeno es fluoro, cloro o bromo y lo más preferentemente bromo.

Preferentemente, el trihaloalquilo es un grupo trifluoroalquilo, tal como trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo o trifluoroisopropilo. El grupo trihaloalcoxi es preferentemente un grupo trifluoroalcoxi, particularmente trifluorometoxi.

Se prefieren compuestos en los que al menos uno de R₃, R₄ y R₅ es un átomo de halógeno o grupo alquilo. Se prefieren además compuestos en los que el patrón de sustitución de R₃, R₄ y R₅ está en las posiciones 2- y/o 4- y/o 6- del anillo fenilo en relación al punto de unión del anillo fenilo a la cadena antecedente. Se prefieren los compuestos que comprendan un sustituyente 2-halo, 2,4-dihalo y 2-alquilo. Los sustituyentes preferidos incluyen fluoro, cloro, bromo y metilo.

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades básicas y por consiguiente, se pueden convertir en sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas mediante tratamiento con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, propanoico, glicólico, láctico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico y palmoico.

De manera inversa, la forma de sal se puede convertir en la forma de base libre mediante tratamiento con álcali.

La presente invención se refiere también a racematos de los compuestos de fórmula general (I). Sin embargo, la invención también incluye los pares diastereoméricos individuales de antípodas o mezclas de los mismos que se obtienen si hay más de un elemento quiral en los compuestos de fórmula general (I) así como los enantiómeros ópticamente activos individuales de los que están hechos los racematos anteriormente mencionados.

Los compuestos de fórmula (I) que actúan como antagonistas hacia el receptor de adenosina A₂ y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades valiosas farmacéuticamente aceptables, haciéndolos útiles para el tratamiento de trastornos en el sistema del SNC tal como enfermedad de Parkinson, ansiedad, depresión, abuso de drogas, esquizofrenia, enfermedades de Alzheimer y Huntington.

Los compuestos de fórmula (I) que actúan como agonistas para el receptor de adenosina A₂ y/o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas, haciéndolos útiles para el tratamiento de inflamación tal como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis sistémica, polimialgia reumática y enfermedad del tejido conectivo mixta. Incluido en esto está también artritis, que incluye artritis de origen desconocido así como otras afecciones inflamatorias.

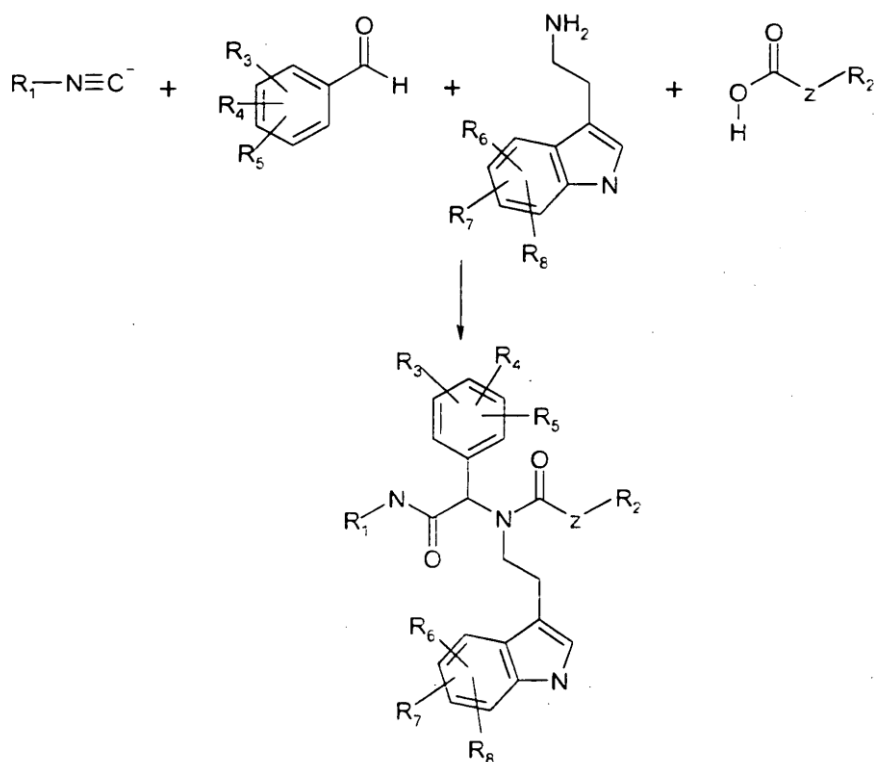
Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y diagnosis de enfermedades, trastornos y/o afecciones patológicas en animales, en particular en el ser humano.

Las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para los mismos propósitos como se describe en esta memoria descriptiva para los compuestos de la invención, así como se describe en los Ejemplos proporcionados más adelante.

La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de y a preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención en mezcla con vehículos, diluyentes o excipientes aceptables, así como a sus usos para diversas prácticas médicas y veterinarias relacionadas con los receptores de adenosina.

Procedimientos de preparación

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención se pueden fabricar de acuerdo con el esquema de síntesis mostrado más adelante:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y Z son como se han definido anteriormente.

Los compuestos ejemplificados más adelante se pueden preparar mediante un procedimiento general usando las condiciones de reacción de cuatro componentes de Ugi (véase por ejemplo Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 810).

A modo de ejemplo, el ácido carboxílico (protegido en otra parte si se desea), la amina libre, el aldehído y el isocianuro mostrados en el esquema anterior se disuelven en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol. La mezcla de reacción se agita a por ejemplo, temperatura ambiente hasta que se completa la reacción, que típicamente puede durar uno o más días. De manera alternativa, la mezcla se puede calentar, por ejemplo, usando microondas, mediante lo que los tiempos de reacción se reducen significativamente. En estas circunstancias, se puede lograr la reacción en una hora (véase por ejemplo Hoel, A. y cols. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3941 - 3944). El producto se puede purificar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, por cromatografía.

Los isómeros ópticos se pueden separar usando varios procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como mediante el uso de agentes de resolución, es decir, mediante generación de sales diastereoméricas de aminas y un ácido carboxílico, que da como resultado los diastereómeros que son capaces de separarse entre sí. Y se obtiene el enantiómero puro mediante desprotonación simple. Un procedimiento adicional o alternativo de separación es usar cromatografía de columna quiral.

Ejemplos

Los compuestos de la fórmula general (I) se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos.

Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la invención, aunque los compuestos nombrados son de particular interés para los propósitos propuestos. Estos compuestos se han designado por un código numérico, a:b, donde a significa el número del Ejemplo en el que se describe la preparación de los compuestos, y b se refiere al orden del compuesto preparado de acuerdo con ese Ejemplo. De este modo el Ejemplo 1:2 significa el segundo compuesto preparado de manera análoga de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Las estructuras de los compuestos se confirmaron por IR, RMN, EM y análisis elementales. Cuando se proporcionan los puntos de fusión, estos están sin corregir.

Ejemplo 1:1

3-Bromo-benzaldehído (1 eq), 2-(1H-indol-3-il)-etilamina (1 eq), ácido N-Boc-3-amiriopropanoico (1 eq) y ciclohexilisocianuro (1 eq) se disolvieron en 15 ml de metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h tiempo mediante el que se formó un precipitado de color blanco. Se evaporó el disolvente y se lavó el

precipitado con metanol proporcionando el producto en bruto con un 78 % de rendimiento. Se retiró el grupo Boc mediante calentamiento del producto en bruto a 40 °C en una mezcla de HCl/metanol durante una hora. La cromatografía sobre sílice con CH₂Cl₂:MeOH 6:1 proporcionó el producto en bruto. Punto de fusión 209 °C.

Lista de compuestos

5

Nº	Nombre del compuesto	P. de F. (° C)	Sal
1:1	3-Amino-N-[(3-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	209	HCl
1:2	3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	242	HCl
1:3	3-Amino-N-[(4-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	228	HCl
1:4	3-Amino-N-[ciclohexilcarbamoil-(2,4-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	246	HCl
1:5	3-Amino-N-[ciclohexilcarbamoil-(2,5-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	266	HCl
1:6	Clorhidrato de 3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	156 - 158	HCl
1:7	Acetamiduro de N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-3-dimetilamino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	180	
1:8	N-[Bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-etil]-3-dimetilamino-propionamida	138 - 141	
1:9	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2,4-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	203 - 205	HCl
1:10	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2,5-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	220	HCl
1:11	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(3-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	195	HCl
1:12	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(4-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	136 - 138	HCl
1:13	3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:14	3-Amino-N-[(3-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:15	3-Amino-N-[(4-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:16	3-Amino-N-[(2,4-dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:17	3-Amino-N-[(2,5-dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:18	N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida	166 - 167	HCl
1:19	3-Amino-N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		

- 1:20 N-[(4-Cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(6-metoxi-1H-Indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:22 3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida
- 1:23 3-Amino-N-(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida
- 1:24 N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1 H-Indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:25 3-Amino-N-(4-cloro-3-nitro-fenil)- fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:26 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro- fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida
- 1:27 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:28 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:29 3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:30 N-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-3-guanidino-propionamida
- 1:31 3-Amino-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-fluorofenilcarbamoil)-(4-trifluorometil- fenil)-metil]-propionamida
- 1:32 3-Amino-N-[(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:33 N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:34 3-Amino-N-[(4-cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:35 N-[(4-Cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida
- 1:36 N-[(2-Bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:37 3-Amino-N-[(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:38 N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:39 3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:40 N-[(2-Bromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:41 N-[(2,4-Dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-

	propionamida		
1:42	3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:43	N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:44	3-Amino- N-[(2,4-dibromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:45	N-[(2,4-Dibromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:46	N-[(4-Bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:47	3-Amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:48	N-[(4-Cloro- fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:49	3-Amino-N-[(4-cloro-fenil)-(4-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:50	N-[(4-Cloro-fenil)-(4-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:51	3-Amino- N-[(4-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida		
1:52	N-[(4-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida		
1:53	3-Amino- N-[2-(1H-indol- 3-il)-etil]-N-(fenilcarbamoil-o-tolil-metil)propionamida	espuma	CF ₃ COOH
1:54	4-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida	127 - 128	HCl
1:55	3-Dietilamino-N-[(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida	85 - 87	AcOH
1:56	3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-(fenilcarbamoil-o-tolil-metil)-propionamida		
1:57	3-Guanidino-N-(2-(1H- indol-3-il)-etil)-N-[(2-metoxi-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida		
1:58	3-Guanidino-N-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-N-[(4-metoxi-2-metil-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida		
1:59	3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida		
1:60	3-Amino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(2-metoxifenil)fenilcarbamoil-metil]-propionamida		
1:61	3-Amino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2-metil-fenil)fenilcarbamoil-metil]-propionamida		
1:62	3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-fenilcarbamoil-		

metil]-propionamida

Ejemplos in vitro

Ejemplo 2 – afinidad a adenosina

Este Ejemplo ilustra la potencia de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables.

- 5 La afinidad y funcionalidad hacia el receptor de adenosina A_{2A} se realizó esencialmente como se describe por Varani y cols. (Varani, Pharmacological and biochemical characterization of purified A_{2A} adenosine receptors in human platelet membranes by [³H]CGS21680 binding, Br.J. Pharmacol. 117:1693 - 1701, 1996), Tabla 1.

Tabla 1. afinidad para A_{2A} de adenosina.

	Nº de Compuesto	CI50 (µM)	Ki (µM)
10	1:02		1
	1:04	2,84	1,6
	1:09	5,11	2,87
	1:13		0,06
	1:15	0,243	0,136
15	1:16	0,0311	0,0175

Ejemplo 3

Fibroblastos sinoviales

- 20 Diseño del estudio: a partir de ratas con artritis inducida por antígeno, el líquido sinovial hiperproliferativo, pannus, se recogió de la rodilla inflamada cuatro días después del comienzo de la enfermedad. El tejido pannus se cortó en pequeños trozos en PBS con PEST (100 IU de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin) y Fungizona (2,5 µg/ml) (todos de Invitrogen, Suecia), antes de la incubación en collagenasa (400 U/ml, Worthington, Estados Unidos) durante 3 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se centrifugaron las células (8 min., t. a., 1100 rpm.) y se suspendieron en RPMI 1640 complementado con FCS al 10 % (Invitrogen, Suecia), PEST y Fungizona y se sembraron en un matraz de 25 cm² a 37 °C, CO₂ al 5 %. El día siguiente, se enjuagaron las células una vez con medio y después se
- 25 incubaron. Cuando llegaron a confluencia, las células se tripsinizaron durante 1 min (tripsina al 0,25 % con EDTA, Invitrogen, Suecia) se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos, 10000 células/pocillo/200 µl.

- 30 Después de 24 horas, se cambió el medio y se estimularon las células con IL-1a recombinante humano, 50 ng/ml (Roche, Suecia). Los compuestos se ensayaron por triplicado en el intervalo de concentración 5 - 1000 nM. Después de 72 horas de incubación a 37 °C, CO₂ al 5 % se recogió el medio para la medición de NO (reacción de Griess) y se analizó el IL-6 por un ELISA, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, Estados Unidos).

Ejemplo 4

Explantes de cartílago

- 35 El efecto de los compuestos sobre la liberación de NO en cartílago estimulado por IL-1 se midió como se describe más adelante.

- 40 Un hocico despellejado bovino (de vacas de 18 - 24 meses de edad) se recogió en el matadero de Horby (Team Ugglarp, Suecia). Se cortó el tabique interior de la nariz y se retiraron la mucosa y el pericondrio antes de que el cartílago se colocara en PBS con PEST (100 IU de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin) y 2,5 µg/ml de Fungizona (todos de Invitrogen, Suecia) durante 2 horas a t. a. Se extrajeron piezas de dos mm por perforación del cartílago. Cada pieza se colocó en una placa de cultivo de células de 24 pocillos (Falcon, Suecia) que contenía 1 ml de medio de cultivo de células, HAMS F12 (Invitrogen, Suecia) complementado con 10 µg/ml de BSA, 25 mg/ml de ascorbato (ambos de Sigma, Suecia), PEST (100 IU, de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin) y 2,5 µg/ml de Fungizona. Después de 24 horas, se cambió el medio y las piezas de cartílago se estimularon con IL-1a recombinante humano, 10 ng/ml (Roche, Suecia). Los compuestos se ensayaron por triplicado en una
- 45 concentración adecuada 5 - 1000 nM.

El tejido de cartílago se incubó durante otros seis días, se cambió el medio cada tercer día. En cada ocasión el medio se recogió para medición de NO (reacción de Griess).

Ejemplo 5**Efectos antiinflamatorios****Control**

- 5 Ratones hembra BALB/c (20 - 22 g de peso) se sensibilizaron mediante tratamiento del abdomen afeitado con 30 µl de 2,4-dinitrofluorobenceno al 0,5 % (DNFB). Después de 4 días se expusieron con 10 µl de DNFB al 0,3 % a la zarpa. Las zarpas de los ratones no expuestas servían como control. Veinticuatro horas después de la última exposición, se determinaron las diferencias en los pesos de las zarpas como un indicador de la inflamación (edema en zarpa).

Control de prednisolona

- 10 Los ratones se trataron como el control pero adicionalmente se inyectaron por vía intraperitoneal (i.p.) o (s.c.) con prednisolona (20 mg/kg) dos horas antes de la sensibilización (día 0) y se administró la misma dosis de manera repetida después de la sensibilización durante dos días consecutivos. Se midió la inhibición del edema en la zarpa como se ha descrito anteriormente.

Estudio de nuevos compuestos

- 15 Se trataron los ratones como el control pero adicionalmente se inyectaron i.p. o (s.c.) con diversas dosis (0,05, 0,15 ó 0,25, 0,375, 0,5, 0,75 y en los estudios posteriores también 1,5, 3 y ocasionalmente 6 mg/kg) de cada uno de los compuestos dos horas antes de la sensibilización (día 0) y se administró la misma dosis repetidamente después de la sensibilización durante cuatro días consecutivos. Se midió la inhibición del edema en la zarpa como se ha descrito anteriormente. Los grupos que contenían al menos 10 ratones cada uno se usaron para todos los experimentos.
- 20 Se llevó a cabo análisis de sangre usando QBC® Autoread™ Plus & QBC® Accutube System (Becton Dickinson). En todos los casos se recogieron muestras de sangre veinticuatro horas después de la última exposición.

Ejemplo 6**Artritis inducida por antígeno (AIA)**

- 25 La Artritis Inducida por Antígeno (AIA) en la rata es un buen modelo de de monoartritis reproducible. Una inyección intraarticular del albúmina sérica bovina metilada con antígeno (mBSA) en la articulación de la rodilla en animales sensibilizados induce una respuesta inflamatoria. La formación de tejido pannus, que invade el líquido sinovial, se extiende sobre el cartílago articular y crece en el hueso, conduciendo a la erosión y remodelación de tejido.

- 30 AIA responde bien a los compuestos usados para el tratamiento clínico estándar de artritis humana. Por lo tanto este modelo es apropiado para la evaluación de los efectos de nuevos compuestos sobre la inflamación de las articulaciones y degradación del cartílago/hueso. Los compuestos de ensayo se pueden administrar localmente o sistémicamente. Las características de la artritis se pueden seguir y evaluar mediante la medición de la hinchazón de las articulaciones de las rodillas mediante puntuación funcional y análisis histológico. Ya que es un modelo de monoartritis, el nivel de marcadores de suero inflamatorios puede ser difícil de detectar. El modelo AIA también sirve como una fuente para la producción de sinoviocitos para cultivo in vitro, con el fin de tener un conocimiento profundo en la composición de la matriz sinovial y para propósitos de selección de fármacos.
- 35

En artritis inducida por antígeno – para el efecto sobre el diámetro de la rodilla del compuesto 1:16 después de administración oral - véase la fig 1.

1:16 redujo la hinchazón de la rodilla después de artritis inducida por antígeno.

Ejemplo 7

- 40 **Artritis inducida por colágeno (AIC)**

- La Artritis inducida por colágeno (AIC) en el ratón es el modelo experimental más común para la artritis reumatoide, con varias características en común con la enfermedad humana. El colágeno de tipo II (CII) autólogo o heterólogo emulsionado en Coadyuvante Completo de Freund induce una poliartritis, con edema del tejido sinovial, proliferación de células sinoviales, infiltración de células inflamatorias y erosiones de cartílago y hueso. Los compuestos de ensayo se deben administrar sistémicamente. Las características de la poliartritis se pueden evaluar mediante puntuación de los signos de artritis, análisis histológico y mediciones de biomarcadores en suero. El contenido y densidad mineral del hueso también se puede analizar mediante densitometría de ratón (PIXIMUS).
- 45

- 50 Las formas adecuadas de preparación farmacéutica para la administración incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes y emulsiones. El contenido del (de los) compuesto(s) farmacéuticamente eficaz (eficaces) en cada caso deseablemente debe estar en el intervalo de 0,1 a 5 % en peso, de la composición total.

Las preparaciones se pueden administrar por vía oral en la forma de un comprimido, en forma de un polvo, en forma de un polvo dentro de una cápsula (es decir, cápsula de gelatina dura), en forma de una solución o suspensión.

Es preferible que los compuestos de fórmula (I) se administren por vía oral. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mediante mezcla de la(s) sustancia(s) con vehículos, diluyentes, excipientes conocidos, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, o poli acetato de vinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos revestidos también se pueden preparar de manera adecuada mediante revestimiento de núcleos producidos de manera similar a los comprimidos con sustancias usadas normalmente para revestimiento de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. El revestimiento del comprimido puede consistir en un número de capas logrando la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina. Los supositorios se pueden fabricar por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

Los jarabes que contienen la sustancia activa o sus combinaciones de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador de aroma, por ejemplo un aromatizante tal como vainilla o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetil celulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos tales como por ejemplo polvos naturales minerales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, yeso), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito gastados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato sódico).

Para la administración oral los comprimidos pueden contener, además de los vehículos anteriormente mencionados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico conjuntamente con diversos aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de potasio, gelatina y similares. Además, lubricantes como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco se pueden usar al mismo tiempo para el procedimiento de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diversos potenciadores de aroma o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

Una solución para la administración parenteral mediante inyección de una sal de adición de ácido soluble en agua farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa se puede preparar en una solución acuosa, preferentemente en una concentración del 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso. Estas soluciones pueden también contener agentes estabilizantes y/o agentes de tamponación.

Ejemplo 8 • formulaciones

Ejemplo de una preparación que comprende una cápsula

Por cápsula

Ingrediente activo, en forma de sal	5 mg
Lactosa	250 mg
Almidón	120 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Total	hasta	380 mg
-------	-------	--------

En los casos en que se requieran cantidades mayores de ingrediente activo, se puede reducir la cantidad de lactosa

usada.

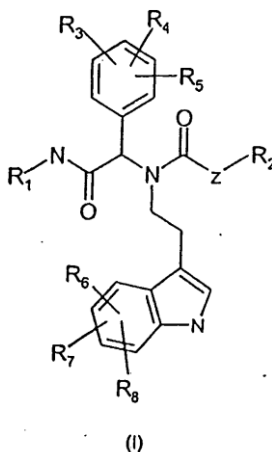
Ejemplo de una formulación de comprimido adecuada.

Por comprimido

5	Ingrediente activo, en forma de sal	5 mg
	Almidón de patata	238 mg
	Sílice coloidal	10 mg
	Talco	20 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
10	Solución acuosa de gelatina al 5 %	25 mg
	Total	hasta 300 mg

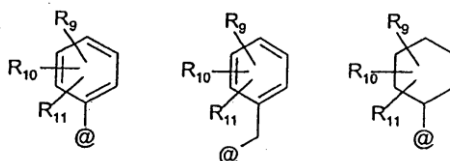
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1)



y tautómeros, diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos

5 en la que R_1 se selecciona entre;



en la que @ denota la posición en la que R_1 está unida al átomo de nitrógeno;

Z es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5, átomos de carbono;

10 R_2 se selecciona entre amino, alquilamino, dialquilamino, o un grupo guanidino;

R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxi o amino y grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida;

15 R_6 , R_7 y R_8 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxi o amino, grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida; y

20 R_9 , R_{10} y R_{11} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, grupos donantes de electrones seleccionados entre alcoxi que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, trihaloalcoxi, hidroxi o amino y grupos aceptores de electrones seleccionados entre ciano, sulfónico, nitro, o amida;

y sales de los mismos, particularmente sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos inorgánicos u orgánicos.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z tiene 1 o 2 átomos de carbono.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z tiene 2 átomos de carbono.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de R_3 , R_4 y R_5 es halógeno o metilo.

30 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de R_3 , R_4 y R_5 es flúor, cloro, bromo o metilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos R_3 , R_4 y R_5 están en

las posiciones 2-, o 2,4-, o 2,4,6- con relación al punto de unión del anillo fenilo al que están unidos a la cadena antecedente.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que trihaloalquilo se selecciona entre trifluorometilo.

5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₂ es un grupo metilamino; dimetilamino, etilamino o dietilamino.

9. Un compuesto racémico u ópticamente activo seleccionado de:

Nº	Nombre del compuesto	Sal
1:1	3-Amino-N-[(3-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:2	3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:3	3-Amino-N-[(4-bromo-fenil)-ciclohexilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:4	3-Amino-N-[ciclohexilcarbamoil-(2,4-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:5	3-Amino-N-[ciclohexilcarbamoil-(2,5-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:6	Clorhidrato de 3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:7	Acetamiduro de N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-3-dimetilamino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:8	N-[Bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-etil]-3-dimetilamino-propionamida	
1:9	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2,4-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:10	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2,5-dibromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:11	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(3-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:12	3-Amino-N-[bencilcarbamoil-(4-bromo-fenil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	HCl
1:13	3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	CF ₃ COOH
1:14	3-Amino-N-[(3-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	CF ₃ COOH
1:15	3-Amino-N-[(4-bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	CF ₃ COOH
1:16	3-Amino-N-[(2,4-dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	CF ₃ COOH
1:17	3-Amino-N-[(2,5-dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	CF ₃ COOH
1:18	N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida	HCl
1:19	3-Amino-N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-	

- indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:20 N-[(4-Cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(6-metoxi-1H-Indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:22 3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida
- 1:23 3-Amino-N-(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida
- 1:24 N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1 H-Indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:25 3-Amino-N:(4-cloro-3-nitro-fenil)- fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:26 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro- fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida
- 1:27 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:28 N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:29 3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:30 N-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-fluoro-fenilcarbamoil)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-3-guanidino-propionamida
- 1:31 3-Amino-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-fluorofenilcarbamoil)-(4-trifluorometil- fenil)-metil]-propionamida
- 1:32 3-Amino-N-[(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:33 N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:34 3-Amino-N-[(4-cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:35 N-[(4-Cloro-3-nitro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-etil]-3-guanidino-propionamida
- 1:36 N-[(2-Bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:37 3-Am;no-N-[(2-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:38 N-[(2-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:39 3-Amino-N-[(2-bromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
- 1:40 N-[(2-Bromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida

1:41	N-[(2,4-Dibromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:42	3-Amino-N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:43	N-[(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:44	3-Amino- N-[(2,4-dibromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:45	N-[(2,4-Dibromo-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:46	N-[(4-Bromo-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:47	3-Amino-N-[(4-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:48	N-[(4-Cloro- fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:49	3-Amino-N-[(4-cloro-fenil)-(4-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:50	N-[(4-Cloro-fenil)-(4-cloro-fenilcarbamoil)-metil]-3-guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:51	3-Amino- N-[(4-cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:52	N-[(4-Cloro-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-3-guanidino-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida	
1:53	3-Amino- N-[2-(1H-indol- 3-il)-etil]-N-(fenilcarbamoil-o-tolil-metil)propionamida	CF ₃ COOH
1:54	4-Amino-N-[bencilcarbamoil-(2-bromo-fenil)-metil]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida	HCl
1:55	3-Dietilamino-N-[(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-metil]-N-(2-(5-metil-1H-indol-3-il)-etil)-propionamida	AcOH
1:56	3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-(fenilcarbamoil-o-tolil-metil)-propionamida	
1:57	3-Guanidino-N-(2-(1H- indol-3-il)-etil)-N-[(2-metoxi-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida	
1:58	3-Guanidino-N-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-N-[(4-metoxi-2-metil-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida	
1:59	3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida	
1:60	3-Amino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(2-metoxifenil)fenilcarbamoil-metil]-propionamida	
1:61	3-Amino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2-metil-fenil)fenilcarbamoil-metil]-propionamida	

1:62 3-Guanidino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-[(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-fenilcarbamoil-metil]-propionamida

o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que adicionalmente comprende una etiqueta, preferentemente una etiqueta radiactiva, o un agente tóxico.

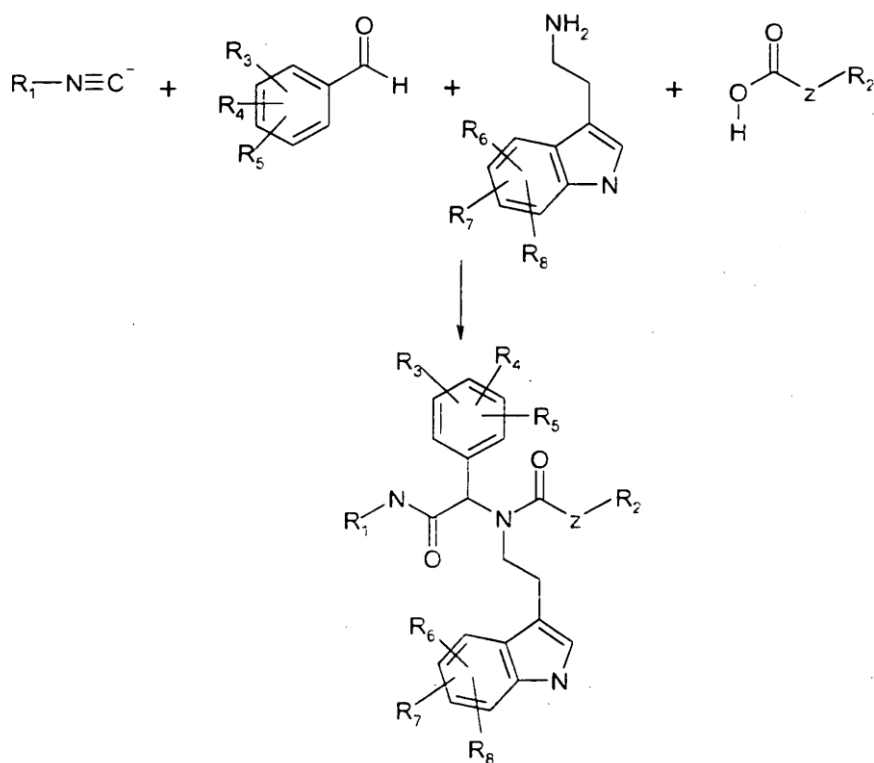
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como un medicamento.

5 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como un medicamento para el tratamiento de inflamación, afecciones artríticas, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos mentales, o para inducir la regeneración del nervio central.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, conjuntamente con uno o más adyuvantes, vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 14. Un procedimiento para la producción de un compuesto según la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar conjuntamente un isocianuro, un aldehído, una amina y un ácido carboxílico, opcionalmente protegido, como se muestra en el Esquema 1, usando condiciones de reacción de Ugi estándar.

Esquema 1



15

en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y Z son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, seguido de la formación de sal si se desea.

20 15. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamación, afecciones artríticas, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos mentales, o para inducir la regeneración del nervio central.

Figura 1

