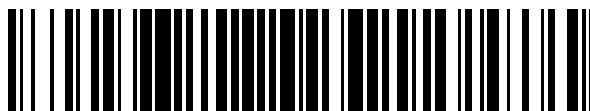


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 456**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 211/58** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**A61P 29/02** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61K 31/4468** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07825628 .6**  
96 Fecha de presentación: **31.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2079485**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **Compuestos de fenilpropionamida y uso de los mismos**

30 Prioridad:  
**01.11.2006 US 855826 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2012**

73 Titular/es:  
**PURDUE PHARMA LP (100.0%)  
ONE STAMFORD FORUM 201 TRESSER  
BOULEVARD  
STAMFORD CT 06901, US**

72 Inventor/es:  
**ZHOU, XIAOMING**

74 Agente/Representante:  
**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 389 456 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

Compuestos de fenilpropionamida y uso de los mismos

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se sitúa en el campo de la química médica. La invención se refiere a compuestos novedosos de fenilpropionamida que actúan como agonistas opioides.

10 **Antecedentes de la técnica**

[0002] El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico puede persistir durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional o la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107, eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20<sup>a</sup> 1996).

[0003] El dolor se ha tratado tradicionalmente administrando un analgésico no opioide, que incluye, entre otros, ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusal y naproxeno; o un analgésico opioide, que incluye, entre otros, morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxycodona y oximorfona. *Id.*

[0004] Las patentes U.S. n.º 6.576.650, 6.166.039, y 5.849.761, de Yaksh, y la patente U.S. n.º 6.573.282, de Yaksh et al., describen derivados de piperidina 1,4-sustituidos para ser usados como opiáceos antihiperalgésicos de acción periférica.

[0005] La patente U.S. n.º 6.362.203 B1 de Mogi et al. describe derivados de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina que presentan una acción analgésica periférica.

[0006] La publicación de patente canadiense n.º 949560 de Carron et al. describe derivados de piperidina para ser usados como analgésicos.

[0007] La publicación PCT internacional WO 02/38185 A2 de Dunn et al. describe compuestos de piperidina 1,4-sustituidos para ser usados como opiáceos antihiperalgésicos.

[0008] La publicación PCT internacional WO 01/70689 A1 describe derivados de piperidina para ser usados como agonistas de los receptores opioides  $\delta$ .

[0009] El documento US 3.763.168 se refiere a N-(3-quinuclidinil) acilfanilidas, y el documento US 3.679.690 se refiere a N-(piridil) propionanilidas, y al uso de dichos compuestos como agentes anti-diarreicos.

[0010] En el documento WO 99/44596 se dan a conocer compuestos de [4,4-bis(4-fluorofenil)butil]-1-(piperacínil y piperidinil) inhibidores del transporte de glicina.

[0011] Los analgésicos opioides tradicionales ejercen su actividad farmacológica una vez que han pasado a través de la barrera hematoencefálica (BBB). No obstante, el paso a través de la BBB puede conducir a efectos secundarios no deseables mediados por el sistema nervioso central (CNS), tales como depresión respiratoria, aumento de la tolerancia a los fármacos, aumento de la farmacodependencia, estreñimiento y una euforia no deseada.

[0012] Sigue existiendo una necesidad continua de fármacos nuevos que se puedan usar para tratar o prevenir el dolor, y que reduzcan o eviten uno o más de los efectos secundarios asociados a la terapia tradicional.

**Breve resumen de la invención**

[0013] La presente invención se refiere al uso de compuestos de fenilpropionamida representados por la posterior Fórmula I, y de las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, como agonistas de receptores opioides. Se espera que ciertos compuestos de la Fórmula I presenten selectividad para el receptor opioide  $\mu$ . Se espera que ciertos compuestos de la Fórmula I no crucen fácilmente la BBB, y por lo tanto permanezcan efectivamente en la periferia.

[0014] La presente invención se refiere también a compuestos para ser usados en el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno sensible a la activación de receptores opioides en un mamífero que padece un trastorno de este tipo, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según se describe en la presente. Más específicamente, la invención se

refiere a compuestos para ser usados en el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno sensible a la activación de receptores opioides fuera del CNS (es decir, en el sistema nervioso periférico), en un mamífero que padece un trastorno del tipo mencionado, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según se describe en la presente.

5

**[0015]** En un aspecto, la presente invención va dirigida a compuestos para ser usados en el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno sensible a la activación de receptores opioides en un mamífero que padece dicho trastorno mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según se describe en la presente. En particular, los trastornos preferidos que se tratan, previenen o mejoran mediante la activación de un receptor opioide son dolor, tal como dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor debido a osteoartritis, dolor debido a artritis reumatoide, dolor canceroso, dolor debido a lesión de la médula espinal, dolor por cirugía o dolor agudo, trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, ansiedad, depresión, trastornos por estrés, pérdida de memoria, por ejemplo, debido a la enfermedad de Alzheimer y/o demencias, o epilepsia. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes anestésicos, agentes neuroprotectores, agentes para tratar trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, agentes ansiolíticos, agentes antidepressivos, agentes para tratar trastornos por estrés, agentes para tratar la pérdida de memoria, por ejemplo, debido a la enfermedad de Alzheimer y/o demencias, agentes antiepilépticos o anticonvulsivantes.

**[0016]** En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos de Fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0017]** En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para tratar, prevenir o mejorar un trastorno sensible a la activación de receptores opioides, conteniendo dicha composición farmacéutica una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente mezclado con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

**[0018]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I para ser usados en el tratamiento, la prevención o la mejora del dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cirugía o dolor agudo), mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento, prevención o mejora.

**[0019]** En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I para ser usados en la modulación de la actividad en un receptor opioide, que comprende exponer el receptor a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

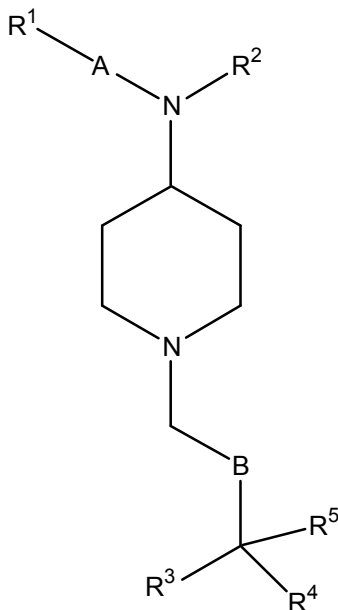
**[0020]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar el dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cirugía o dolor agudo) en un mamífero.

**[0021]** En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos radiomarcados de Fórmula I y el uso de dichos compuestos, o sus sales, o solvatos farmacéuticamente aceptables, como radioligandos para unirse a un receptor opioide. Al utilizar dichos compuestos radiomarcados (por ejemplo, radiomarcados con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ ), compuestos de la presente invención se pueden cribar a través de un método para cribar un compuesto candidato por su capacidad de unirse a un receptor opioide. Este método comprende: a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en el receptor bajo condiciones que permitan la unión del compuesto radiomarcado al receptor con el fin de formar un complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

#### **Descripción detallada de la invención**

**[0022]** La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I según se define a continuación, y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, siendo útiles dichos compuestos como agonistas de receptores opioides. Se espera que los compuestos de Fórmula I, y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos activen selectivamente receptores opioides  $\mu$ , y así, que sean útiles para tratar, prevenir o mejorar trastornos sensibles a la activación selectiva de receptores opioides  $\mu$ .

**[0023]** Así, la presente invención proporciona compuestos representados por la Fórmula I:



en donde

A es arilo, o heteroarilo;

R<sup>1</sup> es:

- 5 H o halo; o  
 -O-C<sub>1-6</sub>alquilo, el cual opcionalmente está sustituido; o  
 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C<sub>1-6</sub>alquilo  
 opcionalmente sustituido, C<sub>2-6</sub>alquenilo opcionalmente sustituido y C<sub>2-6</sub>alquinilo opcionalmente sustituido ;  
 R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, -S(=O)C<sub>1-6</sub>  
 10 alquilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, -  
 CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, o -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;  
 B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde m es un entero 0 a 12, y preferentemente 1, 2 ó 3;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo consistente en arilo y heteroarilo;  
 R<sup>5</sup> es H, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo;  
 15 y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0024] En una realización, A es arilo o heteroarilo. En una realización preferida, A puede seleccionarse de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridcinilo, pirrolilo, oxazolilo, tienilo, piridilo, triazolilo, oxadiazolilo, y furanilo. En una  
 20 realización preferida, A es fenilo.

[0025] Se describe además que A es cicloalquilo, y preferentemente un C<sub>5-9</sub> cicloalquilo. Ejemplos de dichos anillos incluyen cicloptenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclonoililo.

[0026] En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halo.

[0027] Se describe además que R<sup>1</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo o C<sub>2-6</sub>alquinilo.

[0028] En otra realización, R<sup>1</sup> es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.

[0029] En otra realización, R<sup>2</sup> es -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo. Ejemplos de dichos sustituyentes incluyen carbonilmetilo, carboniletilo, carbonilpropilo, carbonilbutilo, y carbonilpentilo, carbonilhexilo.

[0030] En otra realización, R<sup>2</sup> es -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo o -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo.

[0031] En otra realización, R<sup>2</sup> es -S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>  
 35 alquenilo, o SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo.

[0032] En otra realización, m es 1, 2 ó 3.

[0033] Los compuestos útiles de la presente invención incluyen:

- N-(1-(3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida;
- N,N-dimetil-2,2-difenil-4-(4-N-fenilpropionamida)piperidin-1-il)butanamida;
- N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida;

y sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0034]** Según se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un grupo seleccionado de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, y preferentemente un C<sub>5-9</sub> cicloalquilo. Los grupos cicloalquilos típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclononilo.

**[0035]** Según se usa en la presente, "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo seleccionado de anillos monocíclicos de 3-12 miembros saturados, que contienen átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y/o S. Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico incluyen piperidina, pirrolidina, piperacina, morfina, imidazolina, pirazolidina, benzodiazepinas y similares.

**[0036]** Según se usa en la presente, "arilo" se refiere a un grupo seleccionado de C<sub>6-14</sub> arilo, especialmente C<sub>6-10</sub> arilo. Los grupos C<sub>6-14</sub> arilo típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo.

**[0037]** Según se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un grupo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo; 6, 10 ó 14 electrones  $\pi$  compartidos en una formación cíclica; y que contiene átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafta[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piracino, pirimidinilo, piridacino, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalacino, naftiridinilo, cinoolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenacino, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo, y fenoxacinilo.

**[0038]** Según se usa en la presente, halo o halógeno se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

**[0039]** Según se usa en la presente, un "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" se selecciona de hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal y ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Grupos -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilos ramificados representativos incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -tert-butilo, -isopentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

**[0040]** Según se usa en la presente, un "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno" se selecciona de hidrocarburos no cíclicos de cadena lineal y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que incluyen al menos un enlace doble carbono-carbono. Grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, y 3-hexenilo.

**[0041]** Según se usa en la presente, un "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino" se selecciona de un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal y ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Grupos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -acetileno, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, y -5-hexinilo.

**[0042]** Según se usa en la presente, el término "amino" o "grupo amino" se refiere a -NH<sub>2</sub>.

**[0043]** Grupos alquilaminocarbonilo útiles incluyen N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocarbonilo, N-butilaminocarbonilo, N-pentilaminocarbonilo, N-hexilaminocarbonilo y N-octilaminocarbonilo.

**[0044]** Grupos dialquilaminocarbonilo útiles incluyen N,N-dimetilaminocarbonilo-, N,N-dietilaminocarbonilo, N,N-dipropilaminocarbonilo y N-etil-N-metilaminocarbonilo.

**[0045]** Grupos cicloaminocarbonilo útiles incluyen 1-acridinilcarbonilo, 1-acetidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo y N-metilpiperiacinilcarbonilo.

**[0046]** Según se usa en la presente, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que está no sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, cuando se hace referencia a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, y -O-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alquino como opcionalmente sustituidos, los mismos pueden estar o no sustituidos. Cuando están sustituidos, pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado del grupo consistente en halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alqueno, aril(C<sub>2-6</sub>)alquino, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, heterociclo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, carboxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxilo, tiol, alquilcarboniloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y C<sub>1-6</sub>alquiltiol. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-</sub>

6)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxilo, nitro, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi y amino. Los números preferidos de sustituyentes opcionales son 1, 2 ó 3.

5 **[0047]** La invención dada a conocer en la presente abarca también compuestos isotópicamente marcados (es decir, radiomarcados) de Fórmula I. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente, y preferentemente, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, y <sup>14</sup>C. Los compuestos isotópicamente marcados (o radio marcados) de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos tritados de Fórmula I pueden prepararse al introducir tritio en el compuesto particular de  
10 Fórmula I, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido adecuadamente con halógeno, de un compuesto de Fórmula I con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos apropiados para preparar compuestos tritados pueden encontrarse en *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Capítulo 6 (1987), de Filer. Los compuestos marcados con <sup>14</sup>C pueden prepararse utilizando  
15 materiales de partida que tienen un carbono <sup>14</sup>C.

**[0048]** La presente invención va dirigida también al uso de compuestos radiomarcados de Fórmula I, así como sus sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables, en calidad de radioligandos para su sitio de unión en un receptor opioide. Un compuesto radiomarcado de Fórmula I puede usarse para caracterizar una unión, a un receptor específico,  
20 de un compuesto candidato o de prueba. Dichos ensayos de unión de compuestos radiomarcados pueden proporcionar una alternativa a las pruebas con animales para la evaluación de relaciones estructura-actividad. En una realización no limitativa, la presente invención proporciona un método para cribar un compuesto candidato según la capacidad de unión a un receptor opioide, que comprende: a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado para el receptor bajo condiciones que permitan la unión del compuesto radiomarcado en el receptor con el fin de formar un  
25 complejo; b) titular el complejo con un compuesto candidato; y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho receptor.

**[0049]** Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar la totalidad de dichas posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas, y sus usos. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos con conocimientos comunes en la técnica teniendo en cuenta la presente exposición. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que estos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Así mismo, se pretende  
35 que la presente invención abarque todos los tautómeros.

**[0050]** Según se usa en la presente, el término "estereoisómero" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno con respecto a otro (diastereoisómeros).  
40

**[0051]** La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes.

**[0052]** Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no puede superponerse sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.  
45

**[0053]** El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y siendo ópticamente inactiva dicha mezcla.  
50

**[0054]** El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

**[0055]** Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.  
55

**[0056]** La invención dada a conocer en la presente abarca además todas las sales de los compuestos dados a conocer. En una realización, la presente invención incluye toda y cada una de las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y  
60

similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, glutamato y similares.

**[0057]** Las sales de adición de ácido pueden formarse al mezclar una solución del compuesto particular de la presente invención con una solución de un ácido atóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas pueden formarse al mezclar una solución del compuesto particular de la presente invención y una base atóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

**[0058]** La invención dada a conocer en la presente abarca además solvatos de los compuestos dados a conocer. Un tipo de solvato es un hidrato. Típicamente, los solvatos no contribuyen de manera significativa a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y, como tales, pueden funcionar en calidad de equivalentes farmacológicos.

**[0059]** Debido a que los compuestos de Fórmula I pueden ser útiles como agonistas de receptores opioides, al utilizar estos compuestos se pueden tratar varias enfermedades y condiciones mediadas por la activación de receptores opioides. Así, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para ser usado en el tratamiento, la prevención, o la mejora del dolor (por ejemplo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor por cirugía o dolor agudo) en un mamífero. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para ser usado en el tratamiento del dolor. En una realización, el tipo de dolor es crónico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor neuropático crónico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor es dolor por cirugía. En otra realización, el tipo de dolor es dolor agudo. En cada caso, dicho compuesto de Fórmula I para ser usado en el tratamiento, prevención o mejora requiere la administración, a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento, prevención o mejoría, de una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea terapéuticamente eficaz para alcanzar el resultado deseado (es decir, tratamiento, prevención o mejora). En una realización, la cantidad de dicho compuesto es aquella cantidad eficaz para activar receptores opioides in vivo.

**[0060]** El dolor crónico incluye, entre otros, el dolor inflamatorio, el dolor postoperatorio, el dolor cenceroso, el dolor osteoartrítico, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética y postherpética aguda, la neuropatía diabética, la causalgia, la avulsión del plexo braquial, la neuralgia occipital, la distrofia simpática refleja, la fibromialgia, la gota, el dolor del miembro fantasma, el dolor por quemadura, y otras formas de síndromes de dolor por neuralgia, neuropático, e idiopático.

**[0061]** El dolor somático crónico generalmente es el resultado de respuestas inflamatorias a una lesión en los tejidos tal como compresión del nervio, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 2000; 18: 387-391).

**[0062]** El proceso inflamatorio es una compleja serie de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesiones en los tejidos o a la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain*; En: *Textbook of Pain*, Wall y Melzack eds., 3ª ed., 1994). La inflamación se produce a menudo en el sitio del tejido lesionado, o material extraño, y contribuye al proceso de reparación y cicatrización de los tejidos. Los signos cardinales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchazón), dolor y pérdida de función. La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimenta dolor continuamente, sino que más bien experimenta mayor dolor cuando el sitio inflamado se mueve o toca. El dolor inflamatorio incluye, entre otros, osteoartritis y artritis reumatoide.

**[0063]** El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogéneo con una etiología no clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor aparece en general por lesiones en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesiones de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, el dolor fantasma, la causalgia, y la distrofia simpática refleja y el dolor lumbar. El dolor crónico es diferente con respecto al dolor agudo en que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen sensaciones de dolor anormal que se pueden describir como dolor espontáneo, quemadura superficial continua y/o dolor constante intenso. El dolor lo puede evocar la hiperalgesia por calor, por frío, y mecánica o la alodinia por calor, por frío o mecánica.

**[0064]** El dolor neuropático crónico puede ser provocado por lesión o infección de nervios sensoriales periféricos. Incluye, entre otros, dolor por trauma en nervios periféricos, infección por virus herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidades y vasculitis. El dolor neuropático puede ser provocado también por daño en los nervios por alcoholismo crónico, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. El ictus (medular o cerebral) y una lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es el resultado de la compresión de nervios adyacentes, cerebro o médula espinal por el crecimiento del tumor. Además, los tratamientos para el cáncer, incluyendo la quimioterapia y la radioterapia, pueden provocar lesión en los nervios. El dolor neuropático incluye entre otros el dolor provocado por lesión en los nervios tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

[0065] El dolor agudo es cualquier dolor que dura menos de 3 meses consecutivos, e incluye, entre otros, el dolor experimentado como resultado de una cirugía, un corte menor, un esguince de tobillo, una quemadura leve o ser golpeado por un objeto.

5 [0066] Además, la presente invención va dirigida de forma más general a un compuesto para ser usado en el tratamiento de un trastorno que puede ser tratado al activar receptores opioides, y particularmente, la activación selectiva de receptores opioides  $\mu$ , en un animal que padece dicho trastorno, comprendiendo dicho compuesto para ser usado la administración, al animal, de una cantidad de un compuesto de Fórmula I, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, que puede activar receptores opioides, y más específicamente, que puede activar receptores opioides  $\mu$ . Se considera que un compuesto de Fórmula I es selectivo para la activación de receptores opioides  $\mu$  cuando la  $K_i$  en receptores opioides  $\mu$  (según se determina por ensayos *in vitro* similares a aquellos descritos posteriormente) es menor que la  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$ . En una realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos aproximadamente 5x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos aproximadamente 10x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos aproximadamente 100x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos aproximadamente 500x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos 1.000x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, los compuestos de Fórmula I tienen una  $K_i$  en los receptores opioides  $\delta$  y  $\kappa$  que es al menos aproximadamente 10.000x mayor que en los receptores opioides  $\mu$ .

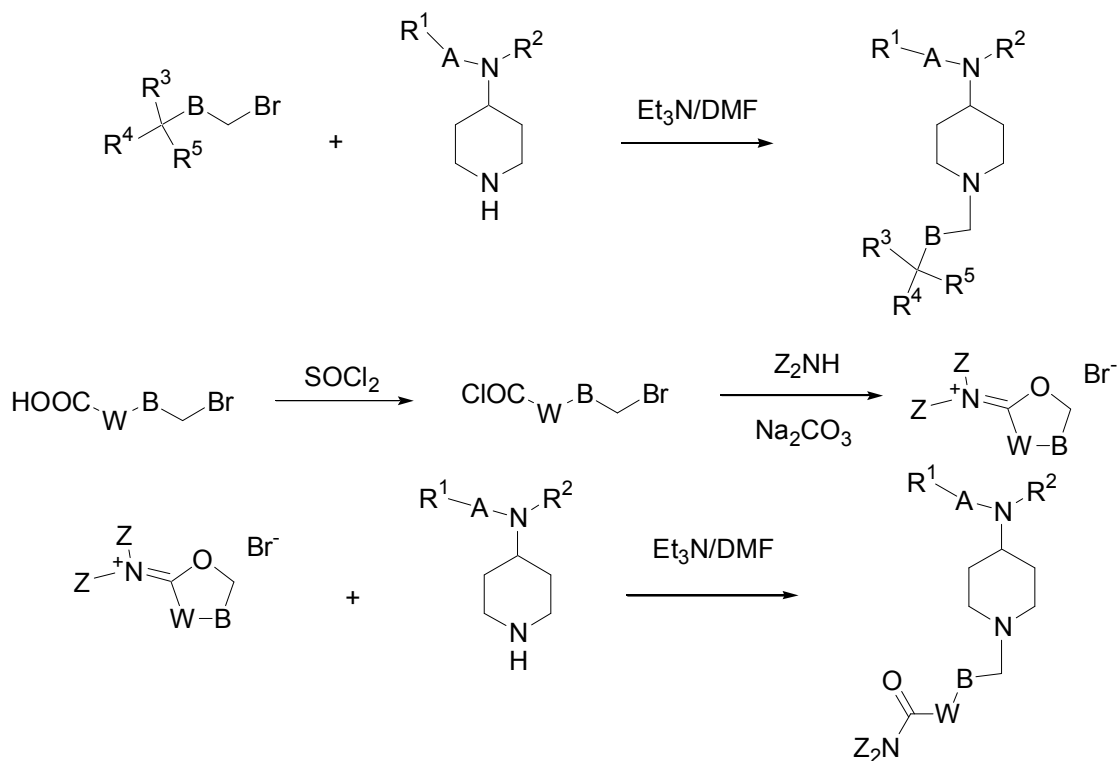
[0067] La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno que puede ser tratado al activar receptores opioides en un animal que padece dicho trastorno. En una realización, el trastorno puede ser tratado al activar selectivamente receptores opioides  $\mu$ . En otra realización, el trastorno es dolor.

### Síntesis de compuestos

30 [0068] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando métodos conocidos por aquellos expertos en la materia teniendo en cuenta esta exposición. Por ejemplo, compuestos de Fórmula I en los que A es fenilo,  $R^1$  es H,  $R^2$  es  $\text{MeCH}_2\text{CO}$ , B es  $\text{CH}_2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son, cada uno de ellos, fenilo, y  $R^5$  es H, CN,  $\text{CONMe}_2$ , o  $\text{CON}(\text{CH}_2)_4$ , pueden prepararse según se muestra en el Esquema 1.

35 [0069]

Esquema 1





[0070] W es CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y cada Z es un grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo).

## Pruebas de Compuestos

### 5 Ensayos de unión in vitro para el receptor opioide $\mu$

[0071] *Procedimientos de ensayo de unión para el receptor opioide  $\mu$* : Los ensayos de unión de dosis-desplazamiento con radioligandos para receptores opioides  $\mu$  utilizaron [<sup>3</sup>H]-diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, Mass.), con entre 5 y 20 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500  $\mu$ l de tampón de unión (MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se llevaron a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante entre 1 y 2 hr a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se completaron por filtración rápida sobre placas de filtración de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard, Meriden, Conn.) previamente empapadas en 0,5% polietilenimina usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaitersburg, Md.) seguido por tres lavados de filtración con 500  $\mu$ l de tampón de unión helado. Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50°C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionó (50 $\mu$ l/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) y se realizó un recuento de las placas usando un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de competición en un sitio, en el GraphPad PRISM v.3.0 (San Diego, Calif.), o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

[0072] *Datos de unión del receptor opioide  $\mu$* : Generalmente, cuanto más bajo sea el valor de K<sub>i</sub>, más eficaces serán los compuestos de fenilpropionamida en el tratamiento del dolor. Típicamente, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 300 ó menos para la unión a receptores opioides  $\mu$ . En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 1 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos. N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida, un compuesto de fenilpropionamida ilustrativo, tiene una K<sub>i</sub> (nM) de 19,17 para su unión a receptores opioides  $\mu$ .

### Ensayo de unión in vitro para el receptor ORL-1

[0073] *Procedimiento de ensayo de unión para el receptor ORL-1*: Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor opioide (ORL-1) humano (*Receptor Biology*) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml, 10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

[0074] Los ensayos de unión con radioligandos (cribado y dosis-desplazamiento) usaron [<sup>3</sup>H]-nociceptina 0,1 nM (NEN; 87,7 Ci/mmol) con entre 10 y 20  $\mu$ g de proteína de membrana en un volumen final de 500  $\mu$ l de tampón de unión (MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). En presencia de nociceptina 10nM no marcada (*American Peptide Company*) se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por tres lavados de filtración con 500  $\mu$ l de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y de dosis-desplazamiento se analizaron usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curvas en el GraphPad PRISM™, v.3.0, respectivamente, o una función interna para ajuste de curvas de competición en un sitio.

[0075] *Datos de unión para el receptor ORL-1*: Típicamente, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 300 ó menos para su unión a receptores ORL-1. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 50 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 20 ó menos. En otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 10 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una K<sub>i</sub> (nM) de aproximadamente 1 ó

menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $K_i$  (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

#### Ensayos funcionales del receptor opioide $\mu$ in vitro

5

**[0076]** *Procedimientos de ensayo funcional del receptor opioide  $\mu$* : Se efectuaron ensayos funcionales de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S usando membranas del receptor  $\mu$  recién descongeladas. Se prepararon reacciones de ensayo adicionando secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (se indican las concentraciones finales): proteína de membrana (0,026 mg/ml), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (0,20 nM; NEN). La solución de membrana preparada (190  $\mu$ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10  $\mu$ l de soluciones madre concentradas 20x del agonista DAMGO preparado en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard, Meriden, Conn.) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, Md.) seguida por tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de lavado, helado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionó (50  $\mu$ l/pocillo) cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) y se realizó un recuento de las placas usando un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

20

**[0077]** *Datos funcionales del receptor opioide  $\mu$* :  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide  $\mu$ . Los compuestos de fenilpropionamida que típicamente tienen una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos estimulan la función del receptor opioide  $\mu$ . En una realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 200 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 100 ó menos. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 60 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 10 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 1 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

35

**[0078]**  $\mu$  GTP Emax % es el máximo efecto provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por [D-Ala<sup>2</sup>, N-metil-Phe<sup>4</sup> Gly-ol<sup>5</sup>]-encefalina (DAMGO), un agonista  $\mu$  estándar. Generalmente, el valor de  $\mu$  GTP Emax (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor. Típicamente, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán un  $\mu$  GTP Emax (%) mayor que el 50%. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán un  $\mu$  GTP Emax mayor que el 75%. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán un  $\mu$  GTP Emax mayor que el 88%. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán un  $\mu$  GTP Emax mayor que el 100%.

40

#### Ensayo funcional del receptor ORL-1 in vitro

45

**[0079]** *Procedimiento de ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S para el receptor ORL-1*: Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor opioide (ORL-1) humano (*Receptor Biology*) lisando células en tampón hipotónico helado (MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml, 10 cm) seguido por una homogeneización con un triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 °C y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 a -80 °C.

50

**[0080]** Se efectuaron ensayos de unión funcionales de la manera siguiente. Se preparó una solución de membrana de ORL-1 adicionando secuencialmente concentraciones finales de proteína de membrana de ORL-1 de 0,066  $\mu$ g/g, saponina 10  $\mu$ g/mL, GDP 3  $\mu$ M y [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190  $\mu$ l/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10  $\mu$ l de soluciones madre concentradas 20x de agonista/nociceptina preparados en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se finalizaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y siguieron tres lavados de filtración con 200  $\mu$ l de tampón de unión helado (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 10 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50 °C durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta  $\mu$ l/pocillo de cóctel de centelleo (BetaScint; Wallac) y se realizó un recuento de las

60

placas en un Top-Count Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta en el GraphPad PRISM v. 3.0, o una función interna para ajuste de curvas sigmoideas de dosis-respuesta, no lineales.

5 **[0081] Datos funcionales del receptor ORL-1:** ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> es la concentración de un compuesto que proporciona 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. Los compuestos de fenilpropionamida que típicamente tienen una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos estimulan la función del receptor ORL-1. En una realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 100 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 10 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 1 ó menos. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán una ORL-1 GTP EC<sub>50</sub> (nM) de aproximadamente 0,1 ó menos.

15 **[0082]** ORL-1 GTP Emax % es el máximo efecto provocado por un compuesto en relación con el efecto provocado por nociceptina, un agonista ORL-1 estándar. Típicamente, los compuestos de fenilpropionamida de la presente invención tendrán un ORL-1 GTP Emax (%) mayor que el 50%. En una realización los compuestos de fenilpropionamida tendrán un ORL-1 GTP Emax mayor que el 75%. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán un ORL-1 GTP Emax mayor que el 88%. Todavía en otra realización, los compuestos de fenilpropionamida tendrán un ORL-1 GTP Emax mayor que el 100%.

#### Farmacología in vivo

25 **[0083]** Los compuestos de la presente invención se pueden someter a prueba en relación con su actividad antinociceptiva en el modelo de la formalina, el cual se ha descrito en *J Neurosci Methods* 14: 69-76 (1985), de Hunskaar, S., O. B. Fasmer, y K. Hole. En todos los experimentos se pueden usar ratones NIH Swiss Webster macho (entre 20 y 30 g; Harlan, San Diego, CA). La alimentación se retira el día del experimento. Los ratones se colocan en tarros de plexiglás durante por lo menos 1 hora para aclimatarlos al entorno. Después del periodo de aclimatación, los ratones se pesan y se les da o bien el compuesto de interés administrado i.p. o p.o., o bien el volumen adecuado de vehículo (10 % Tween-80) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o., a los ratones se les inyecta formalina (20 µl de solución de formaldehído al 5 % en salino) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Los ratones se transfieren a tarros de plexiglás y se monitorizan en relación con la cantidad de tiempo que pasan lamitando o mordiendo la pata inyectada. Se registran periodos de lametones y mordeduras en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan al estilo ciego durante el ciclo de luz. La primera fase de la respuesta a la formalina se mide como lametones/mordeduras entre 0-5 minutos, y la última fase se mide a partir de 15-50 minutos después de la inyección de formalina. Las diferencias entre grupos tratados con vehículo y fármaco se pueden analizar mediante un análisis de varianza de un factor (ANOVA). Se considera que un valor de  $p < 0,05$  es significativo. Los compuestos se consideran como eficaces para tratar dolor agudo y crónico si presentan actividad en el bloqueo de la fase tanto primera como segunda, de la actividad de lametones en las patas inducidos por formalina.

35 **[0084]** Los compuestos se pueden someter a prueba en relación con su potencial para el tratamiento del dolor crónico (es decir, actividades antialodínica y antihiperalgésica) usando el modelo de Chung de neuropatía periférica (*Pain* 50: 355-363 (1992), de Kim y Chung). Unas ratas Sprague-Dawley macho que pesan entre 200 y 225 g se anestesian con halotano (1-3 % en una mezcla de aire 70 % y oxígeno 30 %), y su temperatura corporal se controla durante la anestesia a través del uso de una manta homeotérmica. A continuación se realiza una incisión en la línea media dorsal de 2 cm en los nervios espinales L5 y L6, y los grupos musculares para-vertebrales se retraen bilateralmente. A continuación, los nervios espinales L5 y L6 se dejan al descubierto, se aíslan, y se atan de forma ajustada con una sutura de seda 6-0 ó 7-0. Se realiza una operación de placebo exponiendo los nervios espinales L5 y L6 contralaterales, sin atadura, como control negativo.

45 **[0085]** *Alodinia táctil:* para valorar la alodinia táctil se puede medir la sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos en animales. Las ratas se transfieren a una jaula elevada para pruebas con un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimaten durante entre cinco y diez minutos. Se aplica una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso tolerable antes del pandeo de 9,1 g (valor logarítmico 0,96) y se aplica hasta cinco veces para observar si el mismo da como resultado una respuesta de retirada. Si el animal presenta una respuesta de retirada, a continuación se aplicaría el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si el mismo también podría dar como resultado una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no se produce ninguna respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que da como resultado una respuesta. Si el animal no presenta una respuesta de retirada por el filamento inicial de 9,1 g, en ese caso se aplican filamentos subsiguientes con incremento de peso hasta que un filamento da como resultado una respuesta y se registra la identidad de dicho filamento. Para cada animal, se realizan tres mediciones en cada instante de tiempo para producir una determinación

del umbral medio de retirada. Las pruebas se pueden realizar antes de la administración del fármaco, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la misma.

5 **[0086]** *Hiperalgnesia mecánica*: La sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos puede medirse en animales usando la prueba de presión en la pata con el fin de valorar la hiperalgnesia mecánica. En las ratas, los umbrales de retirada de la pata trasera ("PWT"), medidos en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo se determinan usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia), según se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). La pata de la rata se coloca en una pequeña plataforma, y se aplica peso de forma gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se toma como el peso en el que la pata se retira completamente. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo. El PWT se puede medir sólo en la pata lesionada o en la pata tanto lesionada como no lesionada. En una realización no limitativa, se puede valorar en ratas la hiperalgnesia mecánica asociada a dolor inducido por lesión en nervios (dolor neuropático). Las ratas se someten a prueba antes de la cirugía para determinar un PWT de nivel basal, o normal. Las ratas se someten a prueba nuevamente entre 2 y 3 semanas tras la cirugía, antes de la administración del fármaco y en diferentes momentos después de esta última (por ejemplo 1, 3, 5 y 24 horas). Un aumento del PWT tras la administración del fármaco indica que el compuesto de prueba reduce la hiperalgnesia mecánica.

### Composiciones Farmacéuticas

20 **[0087]** Aunque un compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero en forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente, preferentemente, el compuesto se administra como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado. Dicho vehículo puede seleccionarse de entre excipientes y elementos auxiliares farmacéuticamente aceptables.

25 **[0088]** Las composiciones farmacéuticas dentro del ámbito de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que un compuesto de la presente invención se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para lograr su finalidad terapéutica deseada. Aunque las necesidades individuales pueden variar, una determinación de intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto se sitúa dentro de los conocimientos de la técnica. Típicamente, los compuestos pueden administrarse a un mamífero, por ejemplo, un humano, por vía oral a una dosis de entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 1.500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día, para tratar, prevenir o mejorar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un compuesto de la presente invención administrada a un mamífero es desde aproximadamente 0,025 hasta aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. Para una inyección intramuscular, la dosis es típicamente de manera aproximada la mitad de la dosis oral.

40 **[0089]** Una dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, y preferentemente de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg de un compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces diariamente, por ejemplo, como uno o más comprimidos o cápsulas, que contienen, cada uno de ellos, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal, o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 **[0090]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la presente invención. Principalmente, entre dichos animales se encuentran mamíferos, por ejemplo, humanos y animales de compañía, aunque la invención no pretende limitarse a los mismos.

50 **[0091]** Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse mediante cualquier medio que logre su finalidad deseada. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosal, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosificación administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del individuo en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, la salud y el peso del receptor, la condición o el trastorno a tratar, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

55 **[0092]** En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse oralmente y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multiparticulados extruidos que comprenden el compuesto de la invención.

60 **[0093]** En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser administrada rectalmente, es decir, como supositorios.

- 5 [0094] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser administrada por inyección.
- 5 [0095] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser administrada transdérmicamente, por ejemplo, en una formulación en parche.
- 10 [0096] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser administrada mediante inhalación o mediante administración intranasal o transmucosal.
- 10 [0097] En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención se formula para ser administrada por vía intravaginal.
- 15 [0098] Una composición farmacéutica de la presente invención puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta 99 por ciento en peso, y preferentemente desde aproximadamente 0,25 hasta 75 por ciento en peso, de compuesto(s) activo(s).
- 20 [0099] Una composición farmacéutica de la presente invención se elabora preferentemente de una manera que será conocida en sí misma teniendo en cuenta la presente exposición, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, elaboración de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Así, las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al combinar el compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar elementos auxiliares apropiados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.
- 25 [0100] Los excipientes apropiados incluyen agentes de relleno como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógeno fosfato cálcico), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden adicionar uno o más agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.
- 30 [0101] Los agentes auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilenglicol. A los núcleos de las grageas se les dota de recubrimientos adecuados que son resistentes a jugos gástricos. Con este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, las cuales opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de barnices y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. A los comprimidos o los recubrimientos de las grageas se les pueden adicionar sustancias colorantes o pigmentos, por ejemplo, con fines identificativos o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.
- 35 [0102] Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras (*push-fit*) realizadas con gelatina, o cápsulas blandas, selladas, realizadas con gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, los cuales se pueden mezclar con sustancias de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores, o en forma de multiparticulados extruidos. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Adicionalmente, se pueden añadir estabilizadores.
- 40 [0103] Entre las posibles preparaciones farmacéuticas para vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, los cuales constan de una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases adecuadas para supositorios incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que constan de una combinación de compuesto activo con un material de base, tal como por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol, o hidrocarburo de parafina.
- 45 [0104] Entre las formulaciones adecuadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina, o solución ácida. Alternativamente, una suspensión del compuesto activo se puede preparar en forma de una suspensión oleosa. Entre los vehículos o disolventes lipófilos adecuados para dicha suspensión se pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos, o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para incrementar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores.
- 50
- 55
- 60

**[0105]** En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan incorporando compuestos de Fórmula I en una formulación de liberación controlada, con lo cual se puede mantener un nivel plasmático en estado estacionario de un compuesto de Fórmula I.

5 **[0106]** Una manera según la cual se pueden obtener estos niveles plasmáticos en estado estacionario es usando tecnologías apropiadas, por ejemplo, formulaciones de liberación controlada, seleccionadas para proporcionar un perfil de liberación apropiado. El perfil de liberación apropiado puede lograrse por ejemplo, usando sistemas de administración individuales o de multiparticulados. Ejemplos de sistemas de administración individuales incluyen, entre otros, comprimidos matriciales de cera, comprimidos matriciales hidrófilos y comprimidos con recubrimientos de liberación controlada. Ejemplos de sistemas de multiparticulados incluyen, entre otros, sistemas matriciales tales como multiparticulados extruidos en fusión (MEMs), o sistemas basados en recubrimientos de liberación controlada tales como perlas recubiertas.

10 **[0107]** En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un nivel plasmático terapéutico en estado estacionario de un compuesto de Fórmula I por una duración desde aproximadamente 12 h hasta aproximadamente 24 h tras administración oral. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan un nivel plasmático terapéutico en estado estacionario de un compuesto de Fórmula I por una duración desde aproximadamente 6 h hasta aproximadamente 12 tras administración oral.

15 **[0108]** Un compuesto para ser usado de la presente invención, tal como un compuesto para ser usado en el tratamiento, la prevención, o la mejora de un trastorno que se puede tratar, prevenir o mejorar al activar receptores opioides en un animal con necesidad del mismo, puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un compuesto de la presente invención. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

20 **[0109]** Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos serán conocidas por aquellos expertos en la materia dependiendo de la identidad del otro agente terapéutico. Sin embargo, se sitúa dentro de la competencia de los expertos en la materia el determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico.

25 **[0110]** Un compuesto de la presente invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar por adición o en una realización, de manera sinérgica. En una realización, un compuesto de la presente invención se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición única que comprende tanto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, como una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la presente invención, el segundo agente terapéutico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, pueden administrarse simultáneamente una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención es administrada antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, el compuesto de la presente invención se administra mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la presente invención ejerce su efecto terapéutico para tratar, prevenir o mejorar un trastorno o condición.

30 **[0111]** El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un agente anti-emético, un inhibidor de la Cox-II, un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un agente anticancerígeno, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar una crisis convulsiva, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, un agente para tratar la depresión, o un agente para tratar la diarrea, o una mezcla de los mismos.

35 **[0112]** Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, entre otros, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitrámida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacínol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

**[0113]** En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 **[0114]** Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995), que se incorporan en su totalidad a la presente a título de referencia. En la patente U.S. n.º 6.136.839, que se incorpora en su totalidad a la presente a título de referencia, se describen inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa adecuados, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen, entre otros, rofecoxib y celecoxib.

30 **[0115]** Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, entre otros, aliproprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumetoxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

35 **[0116]** Entre los ejemplos de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos útiles se incluyen, entre otros, acebutolol, alprenolol, amosulablol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolool, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

40 **[0117]** Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, entre otros, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

45 **[0118]** Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, entre otros, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepamina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetine, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimelidina.

60 **[0119]** Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, entre otros, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida,

amsacrina, anastrozol, antramincina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina y cisplatino.

5

**[0120]** Agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo incluyen, entre otros, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opioide, 3-fenoxipiridina o un antagonista de serotonina.

10

**[0121]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen, entre otros, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

15

**[0122]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen, entre otros, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceniil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.

20

**[0123]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia o una crisis convulsiva se incluyen, entre otros, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA gamma-vinílico, acetazolamida, y felbamato.

25

**[0124]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ictus se incluyen, entre otros, anticoagulantes tales como heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

30

**[0125]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica se incluyen, entre otros, naltrexona; nalmeveno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación; mentol; alcánfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.

35

**[0126]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una psicosis se incluyen, entre otros, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y clorprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.

40

**[0127]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ALS se incluyen, entre otros, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonacepán y dantroleno.

45

**[0128]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos se incluyen, entre otros, agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepezil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.

50

**[0129]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña se incluyen, entre otros, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

55

**[0130]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir vómitos se incluyen, entre otros, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiazepinas tales como loracepam y alprazolam.

60

**[0131]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia se incluyen, entre otros, reserpina y tetrabenacina.

**[0132]** Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión se incluyen, entre otros, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxacida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y



psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

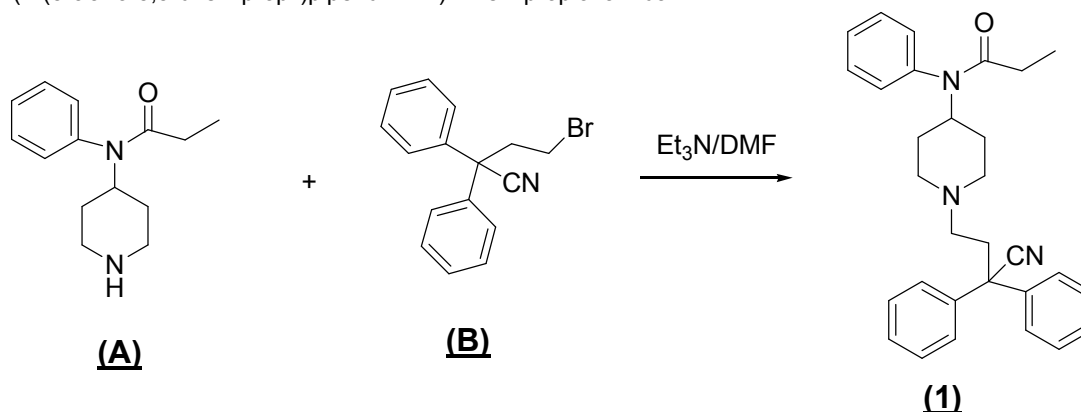
**[0133]** Ejemplos de agentes antidiarreicos útiles incluyen, entre otros, loperamida, difenoxilato con atropina, clinidina, octreotida y colestiramina.

**[0134]** Los siguientes ejemplos son ilustrativos, aunque no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Las modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son evidentes para aquellos expertos en la materia teniendo en cuenta esta exposición, se sitúan dentro del espíritu y el alcance de la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

**[0135]** N-(1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida

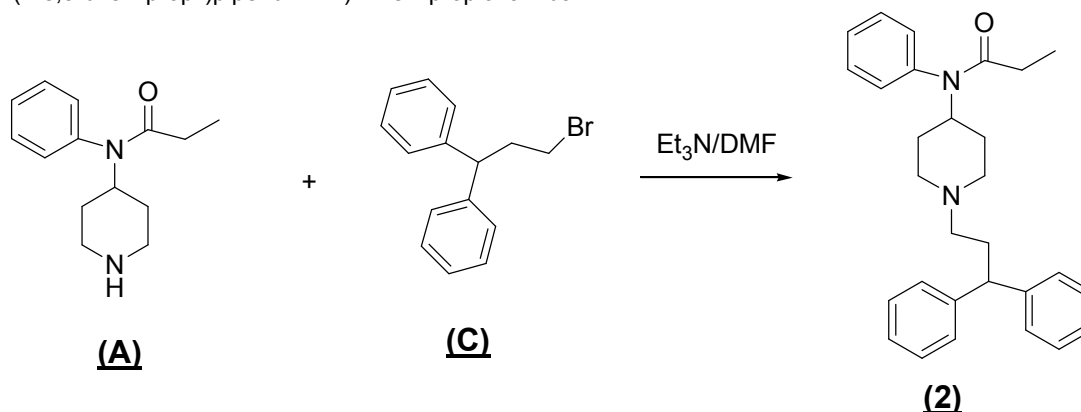


**[0136]** A una solución de (A) (Acros Organics USA) (0,5 mmol) y (B) (Acros Organics USA) (0,5 mmol) en MeCN (1,5 mL) se le adicionó trietilamina (2,87 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La cromatografía *flash* directa (70%Hexano/30% EtOAc/3%Et<sub>3</sub>N) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco con 75% de rendimiento.

**[0137]** Compuesto (1): pureza (HPLC) >97%; MS: m/z 452,1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,24 (m, 13H), 7,06 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,08 (dt, 2H, J=2,0, 11,9 Hz), 1,91 (q, 2H, J=7,5, 14,9 Hz), 1,75 (m, 2H), 1,33 (dq, 2H, J=3,7, 12,3 Hz), 1,00 (t, 3H, J=7,6 Hz) ppm

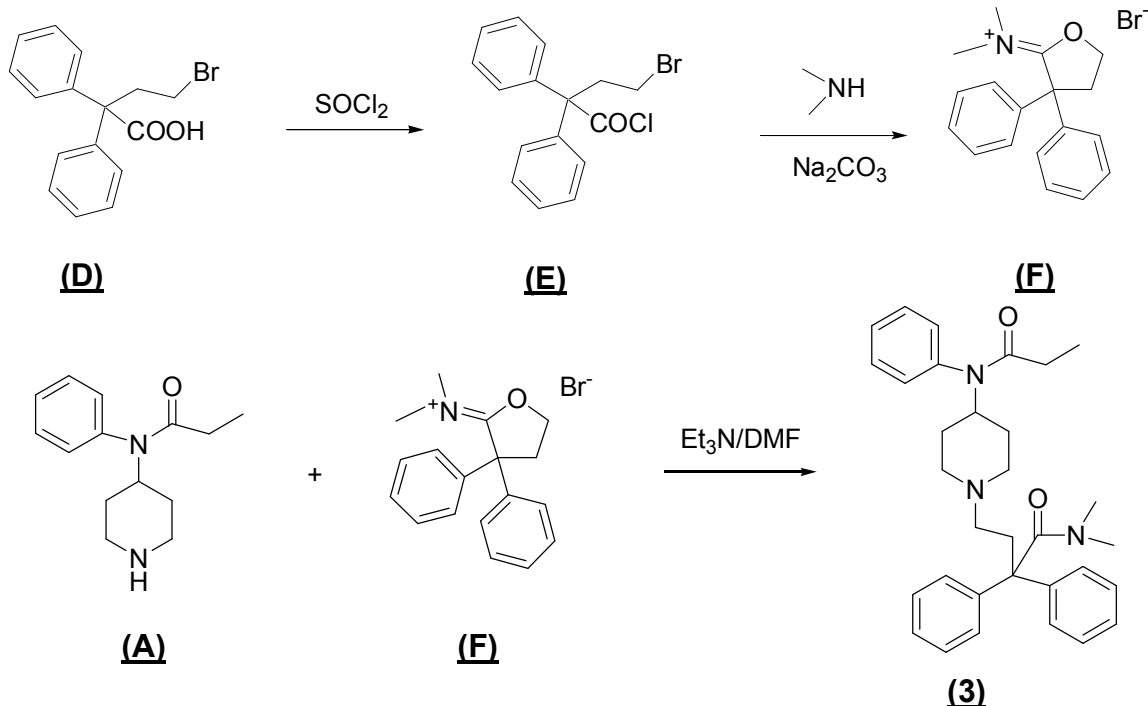
### Ejemplo 2

**[0138]** N-(1-(3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida



**[0139]** A una solución de (A) (0,5 mmol) y (C) (Acros Organics USA) (0,5 mmol) en MeCN (1,5 mL) se le adicionó trietilamina (2,87 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La cromatografía *flash* directa (70%Hexano/30% EtOAc/3%Et<sub>3</sub>N) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco con 75% de rendimiento.

**[0140]** Compuesto (2): pureza (HPLC) >97%; MS: m/z 427,1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (m, 3H), 7,25-7,12 (m, 10H), 7,06 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,88 (t, 1H, J=7,3 Hz), 2,87 (d, 2H, J=11,3 Hz), 2,19 (m, 4H), 2,02 (dt, 2H, J=2,0, 12,1 Hz), 1,91 (q, 2H, J=7,4, 14,9 Hz), 1,74 (m, 2H), 1,37 (dq, 2H, J=4,0, 12,1 Hz), 1,00 (t, 3H, J=7,4 Hz) ppm

**Ejemplo 3****[0141]** N,N-dimetil-2,2-difenil-4-(4-(N-fenilpropionamido)piperidin-1-il)butanamida

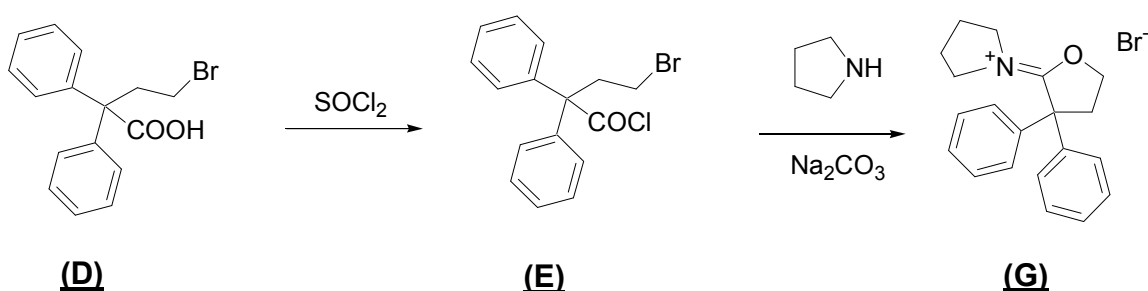
5 **[0142]** Se suspendió ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico (D) (Aldrich Chemical Company, Inc.) (23g, 72 mmol) en cloroformo (150 mL), y se adicionó cloruro de tionilo (20 mL) por goteo. Después de adicionar cloruro de tionilo, se adicionó DMF (0,2 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico (E) como un aceite amarillo pálido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

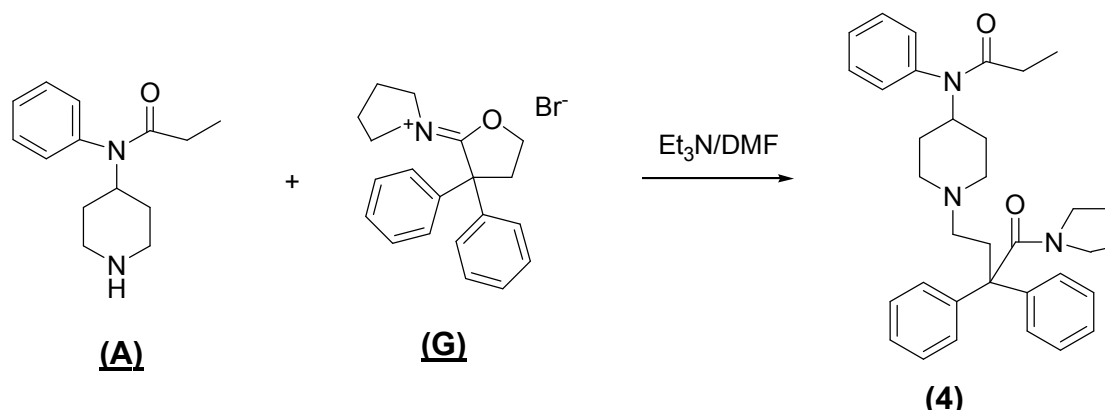
10 **[0143]** A una solución de dimetilamina (2M in THF, 50 mL) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado acuoso (100 mL) se le adicionó por goteo una solución de compuesto (E) en tolueno (100mL), preparado según se ha descrito anteriormente, a 0°C. La mezcla resultante se dejó agitar durante 12 horas. La mezcla se extrajo con tolueno (1X30 mL) y cloroformo (3X100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (1X30 mL), se secaron sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Después de la evaporación a sequedad y cristalización con metil isobutil cetona, el producto deseado (F) bromuro de dimetil(tetrahidro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio se obtuvo con un 53% de rendimiento.

15 **[0144]** A una solución de (A) (0,5 mmol) y (F) (0,5 mmol) en MeCN (1,5 mL) se le adicionó trietilamina (2,87 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La cromatografía *flash* directa (70%Hexano/30% EtOAc/3%Et<sub>3</sub>N) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco con 75% de rendimiento.

20 **[0145]** Compuesto (3): pureza (HPLC) >97%; MS: m/z 498,1 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 - 7,22 (m, 13H), 7,06 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,96 (m, 5H), 1,88 (q, 2H, J=7,5, 14,8 Hz), 1,64 (s, 3H), 1,29 (dq, 2H, J=3,3, 7,2 Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,4 Hz) ppm

25 **Ejemplo 4**  
**[0146]** N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida





**[0147]** El compuesto (G) bromuro de 1-(3,3-difenil-dihidrofuran-2-iliden)-pirrolidinio se preparó con pirrolidina siguiendo el mismo procedimiento que en la síntesis del compuesto (F) bromuro de dimetil(tetrahidro-3,3-difenil-2-furiliden)amonio.

5 **[0148]** A una solución de (A) (0,5 mmol) y (G) (0,5 mmol) en MeCN (1,5 mL) se le adicionó trietilamina (2,87 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La cromatografía *flash* directa (70%Hexano/30% EtOAc/3%Et<sub>3</sub>N) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco con 75% de rendimiento.

10 **[0149]** Compuesto (4): pureza (HPLC) >97%, MS: m/z 524,1 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 - 7,22 (m, 13H), 7,06 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,56 (t, 2H, J=7,0 Hz), 2,80 (br d, 2H, J=11,8 Hz), 2,44 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,88 (q, 2H, J=7,4, 14,8 Hz), 1,66 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,29 (dq, 2H, J=3,9, 12,3 Hz), 0,98 (t, 3H, J=7,2 Hz) ppm

#### Ejemplo 5

15 **[0150]** Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba en relación con la unión y la función del receptor opioide μ. La TABLA 1 contiene datos de unión y funcionales para varios compuestos.

Tabla 1

| Compuesto   | Ki (nM) | GTP EC50 (nM) | GTP Emax (%) |
|---|---------|---------------|--------------|
| N-(1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida (Ejemplo de referencia) | 82,83   | 491,3         | 79,7         |
| N-(3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida                                    | 330,6   | 1.005,7       | 56,3         |
| N,N-dimetil-2,2-difenil-4-(4-(N-fenilpropionamido)piperidin-1-il)butanamida                 | 36,1    | 143           | 100,3        |
| N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida        | 19,17   | 50,6          | 95,8         |

#### Ejemplo 6

20 **[0151]** Los compuestos de la presente invención se sometieron a prueba en relación con la unión y la función del receptor ORL-1. La TABLA 2 contiene datos de unión y funcionales para los mismos compuestos presentados en la Tabla 1. El término "ND" significa "no determinado".

Tabla 2

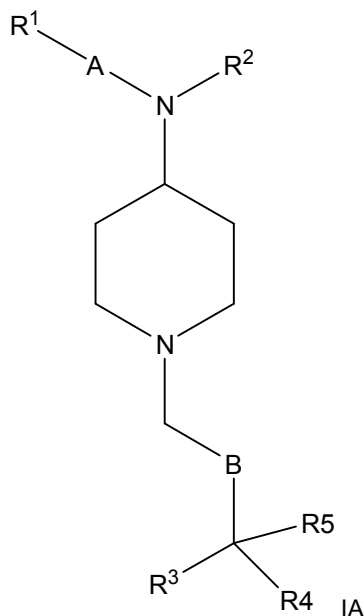
| Compuesto   | Ki (nM)  | GTP EC50 (nM) | GTP Emax (%) |
|---|----------|---------------|--------------|
| N-(1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida (Ejemplo de referencia) | > 20 μM  | ND            | ND           |
| N-(1-3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida                                  | 4.398,57 | ND            | ND           |
| N,N-dimetil-2,2-difenil-4-(4-(N-fenilpropionamido)piperidin-1-il)butanamida                 | > 20 μM  | ND            | ND           |
| N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida        | > 20 μM  | ND            | ND           |

25

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula IA:

5



en el que

A es arilo, o heteroarilo;

R<sup>1</sup> es:

10

H o halo; o

-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, el cual está opcionalmente sustituido; o

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, o C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, y C<sub>2-6</sub>alquinilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido,

15

R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, -S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, o -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

en donde opcionalmente sustituido significa que el grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alquenilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alquinilo, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, heterociclo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, carboxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxilo, tiol, alquilcarboniloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y C<sub>1-6</sub>alquiltiol y preferentemente está sustituido con halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxilo, nitro, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi y amino,

20

B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde m es un entero 0 a 12, y preferentemente 1, 2 ó 3;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente, cada uno de ellos, del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

R<sup>5</sup> es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, o alquilaminocarbonilo;

y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que A es fenilo.

3. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R<sup>1</sup> es

a) H o halo,

b) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C<sub>1-6</sub>alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>2-6</sub>alquenilo opcionalmente sustituido, y C<sub>2-6</sub>alquinilo opcionalmente sustituido.

35

4. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>2</sup> es

a) C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, y preferentemente es C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

b) -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo o -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo.

40

5. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que m es 1, 2 ó 3.

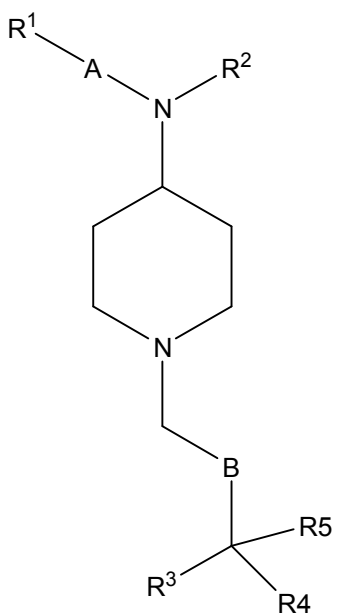
6. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo consistente en:

N-(1-(3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida;  
 N,N-dimetil-2,2-difenil-4-(4-N-fenilpropionamido)piperidin-1-il)butanamida;  
 N-(1-(4-oxo-3,3-difenil-4-(pirrolidin-1-il)butil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida;  
 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la elaboración de un medicamento.

9. Uso de un compuesto según la Fórmula I en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar un trastorno en un animal, tratándose, previniéndose o mejorándose dicho trastorno mediante la activación de un receptor opioide, y en donde el trastorno es dolor, en donde el compuesto de Fórmula I es:



en el que

A es arilo, o heteroarilo;

R<sup>1</sup> es:

H o halo; o

-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, el cual está opcionalmente sustituido; o

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, o C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, y C<sub>2-6</sub>alquinilo; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido,

R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, -S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquenilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquinilo, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquenilo, o -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

en donde opcionalmente sustituido significa que el grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo, C<sub>2-6</sub>alquinilo, aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alquenilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alquinilo, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, heterociclo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, carboxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxilo, tiol, alquilcarboniloxi, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y C<sub>1-6</sub>alquiltiol y preferentemente está sustituido con halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxilo, nitro, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alcoxi y amino,

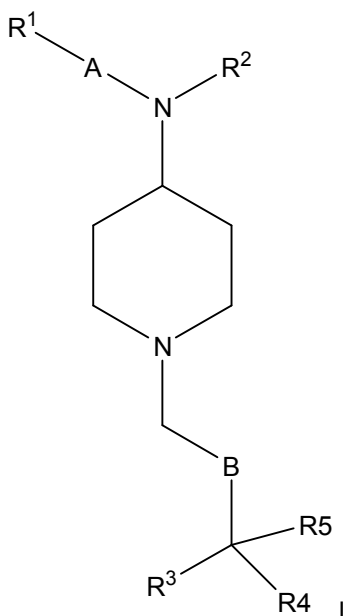
B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde m es un entero 0 a 12, y preferentemente 1, 2 ó 3;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente, cada uno de ellos, del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

R<sup>5</sup> es H, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo;

y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor debido a osteoartritis, dolor debido a artritis, dolor debido a artritis reumatoide, dolor canceroso, dolor debido a lesión en la médula espinal, dolor por cirugía, dolor postoperatorio o dolor agudo.
- 5 11. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el compuesto activa el receptor opioide  $\mu$ , y preferentemente activa de forma selectiva el receptor opioide  $\mu$ .
12. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende además administrar conjuntamente una cantidad eficaz de un agente anti-migrañoso, agente anti-epiléptico, agente anti-diarreico, o antiemético.
- 10 13. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso como medicamento.
14. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de trastornos en un animal, tratándose, previniéndose o mejorándose dicho trastorno mediante activación de un receptor opioide.
- 15 15. Compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de trastornos en un animal, tratándose, previniéndose o mejorándose dicho trastorno mediante activación de un receptor opioide, en donde el trastorno se selecciona del grupo consistente en dolor,
- 20 en donde el compuesto de Fórmula I es:



- en el que
- 25 A es arilo, o heteroarilo;
- R<sup>1</sup> es:
- H o halo; o
  - O-C<sub>1-6</sub>alquilo, el cual está opcionalmente sustituido; o
  - NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en donde cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, o C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, y C<sub>2-6</sub>alquino; cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido,
- 30 R<sup>2</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, -C(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alqueno, -C(=O)C<sub>2-6</sub>alquino, -S(=O)C<sub>1-6</sub>alquilo, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alqueno, -S(=O)C<sub>2-6</sub>alquino, SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alqueno, SO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquino, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alquilo, -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alqueno, o -CO<sub>2</sub>C<sub>2-6</sub>alquino, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;
- 35 en donde opcionalmente sustituido significa que el grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente 1, 2, ó 3 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alqueno, C<sub>2-6</sub>alquino, aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, aril(C<sub>2-6</sub>)alqueno, aril(C<sub>2-6</sub>)alquino, cicloalquil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, heterociclo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, carboxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)alquilo, nitro, amino, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxilo, tiol, alquilcarbonilo, azido, alcoxi, carboxi, aminocarbonilo, y C<sub>1-6</sub>alquiltiol y preferentemente está sustituido con halo, halo(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, halo<sub>3</sub>(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-6</sub>)alquilo,
- 40 amino(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxilo, nitro, C<sub>1-6</sub>alcoxi y amino,
- B es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde m es un entero 0 a 12, y preferentemente 1, 2 ó 3;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente, cada uno de ellos, del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;
- R<sup>5</sup> es H, ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo;

y las sales, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 16. Compuesto para uso según la reivindicación 15, en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor debido a osteoartritis, dolor debido a artritis, dolor debido a artritis reumatoide, dolor canceroso, dolor debido a lesión en la médula espinal, dolor por cirugía, dolor postoperatorio o dolor agudo.

17. Uso según la reivindicación 9 ó 10, o compuesto para uso según la reivindicación 15 ó 16, en el que el compuesto de Fórmula I es *N*-(1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)piperidin-4-il)-*N*-fenilpropionamida.