

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 008**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/54** (2006.01)

**A61K 31/417** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 10182349 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2298744**

54 Título: **Moduladores de receptores opioides**

30 Prioridad:

**15.03.2004 US 553342 P**

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

**05.11.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BRESLIN, HENRY J.;  
CAI, CHAOZHONG;  
HE, WEI y  
KAVASH, ROBERT W.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 428 008 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**

Moduladores de receptores opioides.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos moduladores de receptores opioides de Fórmula (I). La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos modulados por opioides.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los receptores opioides se identificaron a mediados de los años 70 y se categorizaron rápidamente en tres subconjuntos de receptores ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ). Más recientemente los tres tipos originales de receptores se han dividido adicionalmente en subtipos. También se sabe que la familia de los receptores opioides son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína (GPCR). Son más pertinentes fisiológicamente los hechos bien establecidos de que los receptores opioides se encuentran a lo largo del sistema nervioso periférico y central de muchas especies de mamífero, incluyendo seres humanos, y que la modulación de los receptores respectivos pueden inducir numerosos, aunque diferentes, efectos biológicos, tanto deseables como indeseables (D. S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4<sup>a</sup> ed.; W. O. Foye, T. L. Lemke, y D. A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pág. 247-269; J. V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>a</sup> Edición, Volumen 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pág. 321-441). En la mayor parte de la bibliografía actual, se ha indicado la probabilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas respectivas aún indeterminadas (Pierre J. M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development 2000, pág. 203-238).

25 Un par de biológicos identificados para moduladores opioides han conducido a muchos agentes medicinales útiles. Son más significativos los muchos moduladores agonistas de opioides  $\mu$  que actúan de forma central comercializados como agentes analgésicos para atenuar el dolor (por ejemplo, morfina), así como agonistas de  $\mu$  que actúan de forma periférica para regular la motilidad (por ejemplo, loperamida). Actualmente, se continúan estudios clínicos para evaluar la utilidad medicinal de moduladores de  $\delta$ ,  $\mu$  y  $\kappa$  selectivos, así como compuestos que poseen modulación subtipo combinada. Se prevé que tales exploraciones pueden conducir a agentes con nuevas utilidades o agentes con efectos secundarios adversos minimizados en relación con agentes actualmente disponibles (los ejemplos de efectos secundarios para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial adicción). Algunas nuevas áreas GI en las que se evalúan actualmente moduladores opioides mixtos o selectivos incluyen tratamiento potencial para diversos síndromes diarreicos, trastornos de motilidad (íleo post-operatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor post-operatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino) (Pierre J. M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, pág. 203-238).

40 Aproximadamente a la vez que se identificaron los receptores opioides, se identificaron las encefalinas como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D. S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4<sup>a</sup> ed.; W. O. Foye; T. L. Lemke, y D. A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pág. 247-269). Schiller descubrió que trancar las encefalinas pentapeptídicas originales a dipéptidos simplificados producía una serie de compuestos que mantenían la actividad opioide (Schiller, P. documento WO 96/06855). Sin embargo un inconveniente potencial citado para tales compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P. W. Schiller y col., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), pág. 313-316).

50 Más recientemente, se desveló una serie de pseudopéptidos opioides que contienen núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos, sin embargo se ha indicado que esta serie muestra un perfil funcional diferente al descrito en los trabajos de Schiller (L. H. Lazarus y col., Peptides 2000, 21, pág. 1663-1671)

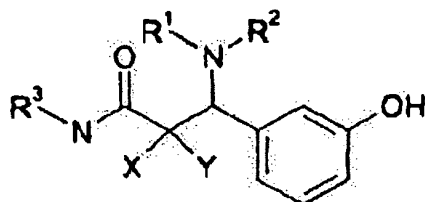
55 Más recientemente, se han presentado trabajos en torno a estructuras relacionadas con la morfina por Wentland, y col., en los que se prepararon derivados carboxamido de morfina y sus análogos (M. P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pág. 1717-1721; M. P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pág. 623-626). Wentland descubrió que una sustitución del resto fenol de estructuras relacionadas con morfina con una carboxamida primaria conducía a desde actividades iguales hasta actividades reducidas 40 veces, dependiendo del receptor opioide y la carboxamida. También se reveló que cualquier N-sustitución adicional en la carboxamida disminuía significativamente la actividad de unión deseada.

60 Los compuestos de la presente invención no se han desvelado previamente y se cree que proporcionan ventajas frente a compuestos relacionados proporcionando perfiles farmacológicos mejorados.

65 Los moduladores, agonistas o antagonistas de receptores opioides son útiles en el tratamiento y prevención de diversas patologías de mamíferos, por ejemplo dolor y trastornos gastrointestinales tales como síndromes diarreicos, trastornos de motilidad incluyendo íleo post-operatorio y estreñimiento y dolor visceral incluyendo dolor post-operatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

La WO 03/033486 divulga derivados de 4-fenil-4[1H-imidazol-2-il]-piperidina, procesos para su preparación y su uso en medicina, en particular como agonistas d-opioides no-péptidos para el uso en el tratamiento de varias condiciones de dolor.

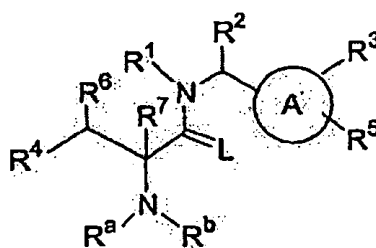
La EP-A-1 055 665 divulga compuestos de la fórmula mostrada a continuación, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y se definen en la presente, y su uso para tratar trastornos neurológicos y gastrointestinales.



Es un objeto de la presente invención proporcionar moduladores de receptores opioides. Es un objeto adicional de la invención proporcionar agonistas de receptores opioides y antagonistas de receptores opioides. Es un objeto de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que son selectivos para cada tipo de receptor opioide, mu, delta y kappa. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que modulan dos o tres tipos de receptor opioide, mu, delta y kappa, simultáneamente. Es un objeto de la invención proporcionar ciertos compuestos presentes que también son útiles como intermedios en la preparación de nuevos moduladores de receptores opioides. Es también un objeto de la invención el proporcionar compuestos para el uso en un método de tratar o aliviar una condición mediada por un receptor opioide. Y, es un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica útil que comprende un compuesto de la presente invención útil como un modulador de receptores opioides.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



**Formula (I)**

en el que:

R<sup>1</sup> es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>); en el que cuando R<sup>1</sup> es fenilalquilo (C<sub>1-6</sub>), el fenilo está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo;

en el que cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>, dicho alquilo C<sub>1-2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino alquilamino C<sub>1-6</sub>, amino alquilo (C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, y carboxi;

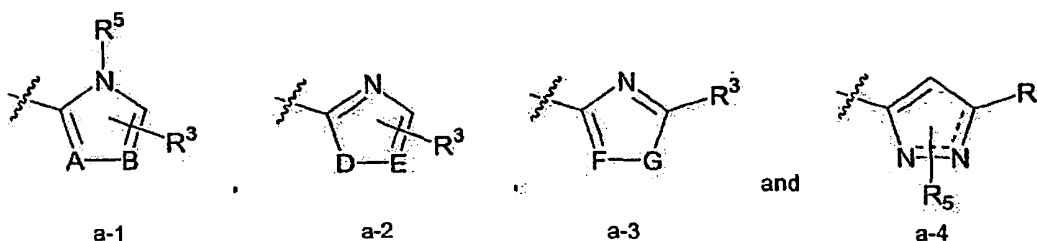
y además, en el que cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub>, dicho alquilo C<sub>3-6</sub>, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, amino (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, y carboxi;

en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del alquilo C<sub>1-2</sub> y el alquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, amino(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonil arilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonil C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y aminosulfonilo;

además, en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del R<sup>1</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo hidroxilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi

C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, amino (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo, carboxi, alcocixarbonilo arilo (C<sub>1-6</sub>), alcocixarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, y aminosulfonilo; además, en el que la porción de arilo y heteroarilo de los sustituyentes de R<sup>1</sup> alquilo arilo (C<sub>1-6</sub>) y alquilo heteroarilo (C<sub>1-6</sub>), está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes de R<sup>11</sup> seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo hidroxilo (C<sub>1-6</sub>); alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>6-10</sub> arilo (C<sub>1-6</sub>); alcoxi C<sub>6-10</sub> arilo (C<sub>1-6</sub>), arilo C<sub>6-10</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C<sub>6-10</sub>; heteroariloxi; cicloalquiloxi, heterociclioxi; amino; alquilamino C<sub>1-6</sub>; amino (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; cicloalquilaminocarbonil C<sub>3-6</sub>; alquilaminocarbonilo hidroxilo (C<sub>1-6</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en el que el arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcocixarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclicarbonilo; carboxi; alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>; alcocixarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbionilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; ciano, halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo; siempre que no más de un sustituyente de R<sup>11</sup> sea seleccionado del grupo consistente de C<sub>6-10</sub> arilo (C<sub>1-6</sub>) alquilo; C<sub>6-10</sub> arilo (C<sub>1-6</sub>)alcoxi; arilo C<sub>6-10</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C<sub>6-10</sub>; heteroariloxi; cicloalquiloxi; arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>, heterociclicarbonilo; y heterociclioxi; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxilo (C<sub>1-8</sub>) alquilo, aril C<sub>6-10</sub>(C<sub>1-6</sub>)alcoxi(C<sub>1-6</sub>) alquilo, o aril C<sub>6-10</sub>(C<sub>1-8</sub>)alquilo; en el que el grupo arilo C<sub>6-10</sub> en los sustituyentes que contienen arilo C<sub>6-10</sub> de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> del arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino alquilamino C<sub>1-6</sub>, (C<sub>1-6</sub>alquilo)<sub>2</sub>amino, o arilo C<sub>1-6</sub>;

A es seleccionado del grupo consistente del sistema de anillos a-1, a-2, a-3, y a-4, opcionalmente sustituido con R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>;



en el que

A-B es seleccionado del grupo consistente de N-C, C-N y C-C;

D-E es seleccionado del grupo consistente de O-C y S-C;

F-G es seleccionado del grupo consistente de N-O y C-O;

R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalquenilo (C<sub>2-6</sub>), arilalquinilo (C<sub>2-6</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalquenilo (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquinilo (C<sub>2-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi y halógeno;

en el que el arilo, heteroarilo y el arilo y heteroarilo de arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalquenilo (C<sub>2-6</sub>), arilalquinilo (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalquenilo (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquinilo (C<sub>2-6</sub>), arilamino, heteroarilamino, ariloxi, y heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes de flúor o uno a tres sustituyentes seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, C<sub>6-10</sub>aril (C<sub>1-6</sub>)alquilo, C<sub>6-10</sub>aril (C<sub>1-6</sub>)alcoxi, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalcoxi (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C<sub>6-10</sub>, heteroariloamino, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, carboxialquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcocixarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, carboxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilosulfonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilosulfonilamino C<sub>1-6</sub>; siempre que no más de uno de dichos sustituyentes en la porción arila o heteroarila de R<sup>3</sup> sea seleccionado del grupo consistente de C<sub>6-10</sub>aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, C<sub>6-10</sub>aril(C<sub>1-6</sub>)alcoxi, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalcoxi (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C<sub>6-10</sub>, y heteroarilamino;

y en el que alquilo C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub> del arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxilo, carboxi, alcocixarbonilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (C<sub>1-6</sub> alquil)<sub>2</sub>amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>), di(C<sub>1-4</sub>)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C<sub>1-4</sub>), y heteroarilalcoxi (C<sub>1-4</sub>);

R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo seleccionado del grupo consistente de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinilizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

en el que R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de R<sup>41</sup> seleccionados independientemente del grupo consistente de (C<sub>1-6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino;

5 alcoxí (C<sub>1-6</sub>); fenilalcoxí (C<sub>1-6</sub>); fenilalquilcarboniloxi (C<sub>1-6</sub>) en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino; un heteroarilalquilcarboniloxi (C<sub>1-6</sub>) de 5 miembros no fusionado; un heteroarilo de 5 miembros no fusionado; hidroxí; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; (alquilC<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; heterociclicarbonilo en donde el heterociclicilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclicilo está unido al carbono del carbonilo por un átomo de nitrógeno; carboxi; o ciano; y en el que la porción fenila del fenilalquilcarboiloxi (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituida con (C<sub>1-6</sub>)alquilo (C<sub>1-6</sub>)alcoxí, halógeno, ciano, amino, o hidroxí;

10 siempre que no más de un R<sup>41</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido con alquilamino C<sub>1-6</sub> o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; hidroxí; carboxi; o un sustituyente que contenga fenilo- o heteroarilo;

15 R<sup>5</sup> es un sustituyente en un átomo de nitrógeno contenido en el anillo A seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>

R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alternativamente, cuando R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno distinto a hidrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

20 L es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R<sup>d</sup>) en el que R<sup>d</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Ilustrativo de la invención es un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente.

También se divulgan métodos para producir los compuestos instantáneos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

30 La presente invención está además dirigida a compuestos de la invención para el uso en métodos para tratar trastornos modulados por opioides como trastornos del dolor o gastrointestinales. Se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan ventajas sobre compuestos relacionados proporcionando perfiles farmacológicos mejorados. Se proporcionan en la presente en lo sucesivo realizaciones específicas adicionales de compuestos preferidos.

### 35 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una vista esquemática del protocolo para determinar hiperalgesia visceral en ratas.

40 La Figura 2 y la Figura 3 muestran cada una el efecto en una rata del Comp. 18 en la respuesta hiperalgésica a la distensión por globo colorrectal tras el empleo de zimosan

### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

45 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>); en los que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxí C<sub>1-6</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxí C<sub>1-4</sub> y carboxi; carboxi; alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; alcoxycarboniloxi C<sub>1-4</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en los que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclicarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometoxi; o hidroxí; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; o heterociclicarbonilo.

55 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-4</sub>); en los que arilo C<sub>6-10</sub>, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxí C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo; carboxi; alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en los que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxi; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>.

65 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilalquilo (C<sub>1-3</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-3</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-3</sub>); en los que fenilo, piridinilo y

5 furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo, cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; alcocicarbonilo C<sub>1-4</sub>; y carboxi; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>.

10 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>1</sup> es fenilmetilo, piridinilmetilo o furanilmetilo; en los que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metoxi; tetrazolilo; ciclopropilaminocarbonilo; (2-hidroxiet-1-il)aminocarbonilo; metocicarbonilo; fenilaminocarbonilo en los que fenilo está opcionalmente sustituido con carboxi; morfolin-4-ilcarbonilo; y carboxi; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea fenilaminocarbonilo.

15 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>2</sup> es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-4</sub>) y fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>); en los que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxil, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

20 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>.

25 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos donde el anillo A es a-1

30 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos donde A-B del anillo a-1 es N-C.

35 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y arilo; en los que arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, ciano, hidroxil, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>amino.

40 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, bromo y fenilo; en los que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, yodo, carboxi, amino-carbonilo y ciano.

45 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y fenilo; en los que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi.

50 Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos en los que al menos un sustituyente R<sup>3</sup> es fenilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>3</sup> es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi.

55 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>); hidroxil; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclicarbonilo en los que heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxi; y ciano; con la condición de que no más de un sustituyente R<sup>41</sup> sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, hidroxil, carboxi, o un sustituyente que contiene fenilo.

60 Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente R<sup>41</sup> sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, o un sustituyente que contiene fenilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y benciloxi.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y están sustituidos en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno. Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; o, cuando cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es distinto de hidrógeno o alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o metilo.

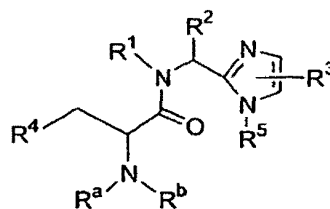
Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es hidrógeno.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que L es O.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos que están presentes en su configuración RR, SS, RS o SR.

Las realizaciones de la presente invención incluyen aquellos compuestos que están presentes en su configuración S,S.

Un aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>); en la que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y carboxi; carboxi; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>5-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclicarbonilo; ciano;

halógeno; trifluorometoxi; e hidroxil; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; o heterociclilcarbonilo;

5 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-4</sub>) y fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>); en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxil, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

10 R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y arilo; en la que arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, ciano, hidroxil, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>amino;

15 R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>); hidroxil; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo en la que heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxi; y ciano; con la condición de que no más de un sustituyente R<sup>41</sup> sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, hidroxil, carboxi o un sustituyente que contiene fenilo.

20 R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o, cuando cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia) en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-4</sub>); en la que arilo C<sub>6-10</sub>, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo; carboxi; alcoxicarbonilo C<sub>1-3</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxi; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, bromo y fenilo;

en la que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, carboxi, aminocarbonilo y ciano;

R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo;

40 con la condición de que no más de un R<sup>41</sup> sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil o un sustituyente que contenga fenilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o metilo;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia) en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilalquilo (C<sub>1-3</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-3</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-3</sub>); en la que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo, cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; y carboxi;

50 R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y fenilo; en la que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi;

55 R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y benciloxi;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es hidrógeno;

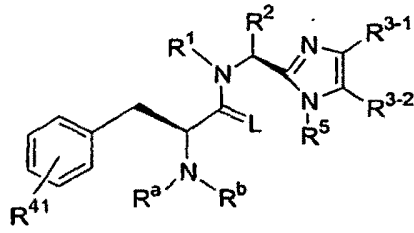
60 y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización se refiere a compuestos de Fórmula (Ib):



5

10



Fórmula (Ib)

15

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido anteriormente. En otra realización de la presente invención L es oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>3-2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>41</sup> se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

20

Tabla I

25

30

35

40

| Comp. | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup> | R <sup>3-1</sup> | R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>              | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup> |
|-------|--------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| 1     | 2-Aminocarbonil-fenilmetilo    | metilo         | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 2     | 2-Ciano-fenilmetilo            | metilo         | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 3     | 2-Bromo-fenilmetilo            | metilo         | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 4     | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo             | H                              |

|    | Comp. | R <sup>1</sup>                            | R <sup>2</sup> | R <sup>3-1</sup> | (cont.)<br>R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>              | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup> |
|----|-------|---|----------------|------------------|-----------------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| 5  | 5     | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo            | H              | fenilo           | H                           | H              | 4-aminocarbonilo             | H                              |
| 10 | 6     | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo            | H              | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 15 | 7     | 3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo     | H              | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 20 | 8     | 3-(1H-tetrazol-5-il)-4-metoxi-fenilmetilo | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 25 | 9     | 3-Metoxicarbonil-fenilmetilo              | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 30 | 10    | 3-Metoxicarbonil-fenilmetilo              | metilo         | naftalen-1-ilo   | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 35 | 11    | 3-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo         | naftalen-1-ilo   | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 40 | 12    | 3-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo         | 4-cloro fenilo   | Me                          | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 45 | 13    | 4-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo         | naftalen-1-ilo   | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 50 | 14    | 3-Metoxi-4-carboxi-fenilmetilo            | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 55 | 15    | 3,4-Dihidroxi-fenilmetilo                 | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H                              |
| 60 | 16    | Piperidin-4-ilmetilo                      | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H                              |
| 65 | 17    | 3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo     | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
|    | 18    | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo            | metilo         | fenilo           | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
|    | 19    | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo                  | metilo         | 3-bromo fenilo   | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
|    | 20    | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo                  | metilo         | 3-carboxi fenilo | H                           | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |

ES 2 428 008 T3

|    |    |                             |                    |                            |    |   |                              |   |
|----|----|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----|---|------------------------------|---|
| 5  | 21 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | bencilo oxi metilo | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 23 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 3-amino carbonil fenilo    | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 10 | 24 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 3-ciano fenilo             | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 15 | 25 | Isopropilo                  | H                  | quinoxalin-8-ilo           | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 26 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 2-bromo fenilo             | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 20 | 27 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 2-ciano fenilo             | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 25 | 28 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 2-amino carbonil fenilo    | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 30 | 29 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | 2-carboxi fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | 30 | 3,4-Dibenciloxi-fenilmetilo | metilo             | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 35 | 31 | [1,3]benzodioxal-5-il       | metilo             | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 40 | 32 | 4-Metoxi-fenilmetilo        | metilo             | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 33 | 3-Metoxi-fenilmetilo        | metilo             | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 45 | 34 | 2,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | metilo             | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 35 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo    | H                  | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 50 | 36 | Isopropilo                  | H                  | 4-metil carbonil fenilo    | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 55 | 37 | Isopropilo                  | H                  | 3-fluoro, 4-carboxi-fenilo | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 38 | Isopropilo                  | H                  | 2-fenil-etil en-1-ilo      | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 60 | 39 | Isopropilo                  | H                  | 4-hidroxi metil fenilo     | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 65 | 40 | Benzhidrilo                 | H                  | fenilo                     | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |

ES 2 428 008 T3

|    |    |   |        |                                |    |   |                               |   |
|----|----|---|--------|--------------------------------|----|---|-------------------------------|---|
| 5  | 41 | Isopropilo                                | H      | 4-ciano fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 42 | Bencilo                                   | metilo | 4-trifluoro metil fenilo       | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 10 | 43 | Isopropilo                                | H      | 3-trifluoro metoxi fenilo      | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 44 | Isopropilo                                | H      | 4-trifluoro metoxi fenilo      | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 15 | 45 | Isopropilo                                | H      | 3-metano sulfonil amino fenilo | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 46 | Isopropilo                                | H      | 4-(2-carboxi etil) fenilo      | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 20 | 47 | Isopropilo                                | H      | 3-amino-5-carboxi fenilo       | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 25 | 48 | 3-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 49 | 4-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-carboxi         | H |
| 30 | 50 | 4-Carboxi-fenilmetilo                     | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 35 | 51 | 4-Metoxi carbonil-fenilmetilo             | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
|    | 52 | 4-Metoxi carbonil-fenilmetilo             | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 40 | 53 | 1-Benciloxi carbonil-piperadin-4-ilmetilo | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 45 | 54 | Furan-2-il metilo                         | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 55 | Furan-3-il metilo                         | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 50 | 56 | Ciclohexil metilo                         | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 55 | 57 | Piridin-4-il metilo                       | metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 58 | Bencilo                                   | metilo | 4-cloro fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 60 | 59 | Bencilo                                   | metilo | 3-fluoro fenilo                | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 65 | 60 | Isopropilo                                | H      | 3-ciano fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |

ES 2 428 008 T3

|    |    |                                    |                    |                                |    |    |                               |   |
|----|----|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|----|----|-------------------------------|---|
| 5  | 61 | Isopropilo                         | H                  | 2,5-difluoro fenilo            | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 62 | Isopropilo                         | H                  | 4-metano sulfonil fenilo       | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 10 | 64 | Bencilo                            | bencilo oxi metilo | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
|    | 65 | Isopropilo                         | H                  | Br                             | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 15 | 66 | Isopropilo                         | H                  | 4-dimetil amino fenilo         | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 20 | 67 | Isopropilo                         | H                  | 3-dimetil aminocarbonil fenilo | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 68 | Isopropilo                         | H                  | 3-hidroxi fenilo               | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 25 | 69 | Isopropilo                         | H                  | 4-amino carbonil fenilo        | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 30 | 70 | Isopropilo                         | H                  | 3-cloro fenilo                 | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 71 | Isopropilo                         | H                  | 2,4-difluoro fenilo            | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 35 | 72 | Isopropilo                         | H                  | 3-metano sulfonil fenilo       | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 73 | Isopropilo                         | H                  | 3-amino carbonil fenilo        | Me | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 40 | 74 | Bencilo                            | metilo             | 4-trifluoro metil fenilo       | Me | H  | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 45 | 75 | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo           | metilo             | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 50 | 76 | Bencilo                            | metilo             | 4-fluoro fenilo                | H  | H  | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
|    | 77 | 4-Dimetilamino-fenilmetilo         | metilo             | fenilo                         | H  | Me | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 55 | 78 | 4-Metilamino-fenilmetilo           | metilo             | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 60 | 79 | 4-Metilcarbonil amino-fenil metilo | metilo             | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 80 | 4-Carboxi-fenilmetilo              | metilo             | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 65 | 81 | 4-Hidroxi-fenilmetilo              | metilo             | fenilo                         | H  | H  | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |

|    |            |                                 |               |                 |   |   |                              |   |
|----|------------|---------------------------------|---------------|-----------------|---|---|------------------------------|---|
|    | <b>83</b>  | Bencilo                         | metilo        | 4-fluoro fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 5  | <b>84</b>  | Isopropilo                      | metilo        | 4-fluoro fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 10 | <b>85</b>  | Isopropilo                      | idroxi metilo | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 15 | <b>86</b>  | Isopropilo                      | H             | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | <b>87</b>  | 3,4-Dicloro-fenilmetilo         | H             | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 20 | <b>88</b>  | 4-Metilcarbonil-oxi-fenilmetilo | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 25 | <b>89</b>  | 4-Metoxi-carbonil-fenilmetilo   | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | <b>90</b>  | 3-Aminocarbonil-fenilmetilo     | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 30 | <b>91</b>  | 3-Ciano-fenilmetilo             | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | <b>92</b>  | Piridin-3-ilmetilo              | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 35 | <b>93</b>  | Piridin-2-ilmetilo              | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 40 | <b>94</b>  | 1-(R)-Feniletilo                | H             | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 45 | <b>95</b>  | 1-(S)-Feniletilo                | H             | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | <b>96</b>  | 2-Metoxi-fenilmetilo            | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 50 | <b>97</b>  | 2,6-Dicloro-fenilmetilo         | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | <b>98</b>  | 3-Fenossi-fenilmetilo           | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 55 | <b>99</b>  | Naftalen-1-ilmetilo             | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 60 | <b>100</b> | Naftalen-2-ilmetilo             | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | <b>101</b> | 3-Bromo-fenilmetilo             | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 65 | <b>102</b> | 3,4-Dimetossi-fenilmetilo       | metilo        | fenilo          | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |

ES 2 428 008 T3

|    |     |                              |                               |                  |    |   |                              |   |
|----|-----|------------------------------|-------------------------------|------------------|----|---|------------------------------|---|
|    | 103 | 2,4-Dicloro-fenilmetilo      | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 5  | 104 | Bencilo                      | isobutilo                     | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 105 | Bencilo                      | bencilo                       | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 10 | 106 | Bencilo                      | isopropilo                    | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 15 | 107 | Bencilo                      | H                             | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 20 | 108 | 3-Fenil-prop-1-ilo           | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | 109 | 2-Feniletilo                 | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 25 | 111 | 1-Feniletilo Diastereómero A | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 30 | 112 | 1-Feniletilo Diastereómero B | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 35 | 114 | Bencilo                      | metilo                        | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 40 | 115 | Isopropilo                   | H                             | 4-bifenilo       | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 116 | Isopropilo                   | H                             | 3-fluoro fenilo  | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 45 | 117 | Isopropilo                   | H                             | 2-fluoro fenilo  | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 118 | Isopropilo                   | hidroxi metilo                | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 50 | 119 | H                            | hidroxi metilo                | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 120 | Isopropilo                   | 3-(amino metilo) fenil metilo | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 55 | 121 | Isopropilo                   | 3-amino carbonil fenil metilo | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 60 | 122 | Isopropilo                   | 3-ciano fenil metilo          | fenilo           | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | 123 | Isopropilo                   | H                             | 4-carboxi fenilo | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 65 | 124 | Isopropilo                   | H                             | piridin-3-ilo    | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |

ES 2 428 008 T3

|    |            |                   |                       |                           |    |   |   |   |
|----|------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|----|---|---|---|
|    | <b>125</b> | Isopropilo        | H                     | 4-metoxi<br>fenilo        | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 5  | <b>126</b> | Isopropilo        | H                     | 3,5-difluoro<br>fenilo    | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 10 | <b>127</b> | Ciclohexilo       | metilo                | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>aminocarb<br>onilo  | H |
|    | <b>129</b> | Carboximetil<br>o | H                     | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 15 | <b>130</b> | Isopropilo        | H                     | 3-hidroxi metil<br>fenilo | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
|    | <b>131</b> | Isopropilo        | H                     | pirimidin-5-ilo           | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 20 | <b>132</b> | Isopropilo        | H                     | pirimidin-5-ilo           | Me | H | 4-hidroxi   | H |
|    | <b>133</b> | Isopropilo        | H                     | 3-carboxi<br>fenilo       | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 25 | <b>134</b> | Isopropilo        | H                     | 3-bifenilo                | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
|    | <b>135</b> | Isopropilo        | H                     | 2-metoxi<br>fenilo        | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 30 | <b>136</b> | Isopropilo        | bencilo               | fenilo                    | H  | H | 3-<br>aminocarb<br>onilo  | H |
| 35 | <b>137</b> | Isopropilo        | isopropilo            | fenilo                    | H  | H | 3-<br>aminocarb<br>onilo  | H |
|    | <b>138</b> | Isopropilo        | bencilo oxi<br>metilo | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 40 |            |                   |                       |                           |    |   | 2,6-<br>dimetil-4-<br>[2-(2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxifeni<br>l)-1-<br>amino-<br>etilcarboni<br>loxi] fenilo |   |
| 45 | <b>139</b> | Isopropilo        | isobutilo             | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 50 | <b>140</b> | Isopropilo        | isobutilo             | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
|    | <b>141</b> | Isopropilo        | H                     | 3,5-dicloro<br>fenilo     | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 55 | <b>142</b> | Isopropilo        | H                     | 3-metoxi<br>fenilo        | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 60 | <b>143</b> | Isopropilo        | metilo                | fenilo                    | H  | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>aminocarb<br>onilo  | H |
|    | <b>145</b> | Isopropilo        | H                     | 2-bifenilo                | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |
| 65 | <b>146</b> | Isopropilo        | H                     | tiofen-3-ilo              | Me | H | 2,6-<br>dimetil-4-<br>hidroxi   | H |



ES 2 428 008 T3

|    |     |                                  |                               |                                |    |   |                       |   |
|----|-----|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----|---|-----------------------|---|
|    | 147 | Isopropilo                       | H                             | 4-cloro fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 5  | 148 | Isopropilo                       | H                             | 3-metil carbonilamino fenilo   | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
|    | 149 | Isopropilo                       | H                             | 4-trifluoro metil fenilo       | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 10 | 150 | Isopropilo                       | H                             | naftalen-2-ilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
|    | 151 | Isopropilo                       | H                             | 2-trifluoro metil fenilo       | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 15 | 152 | Isopropilo                       | H                             | tiofen-3-ilo                   | Me | H | 4-hidroxi             | H |
|    | 153 | Isopropilo                       | H                             | piridin-3-ilo                  | Me | H | 4-hidroxi             | H |
|    | 154 | Isopropilo                       | H                             | fenilo                         | Me | H | 4-hidroxi             | H |
| 20 | 155 | Isopropilo                       | H                             | 2-cloro fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
|    | 156 | Isopropilo                       | H                             | naftalen-1-ilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 25 | 157 | Isopropilo                       | bencilo                       | fenilo                         | H  | H | 3-ciano               | H |
|    | 158 | Isopropilo                       | bencilo                       | fenilo                         | H  | H | 4-hidroxi             | H |
|    | 159 | Isopropilo                       | bencilo                       | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 30 | 160 | Isopropilo                       | isopropilo                    | fenilo                         | H  | H | 3-ciano               | H |
|    | 161 | Isopropilo                       | isopropilo                    | fenilo                         | H  | H | 4-hidroxi             | H |
| 35 | 162 | Isopropilo                       | isopropilo                    | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
|    | 163 | Isopropilo                       | H                             | 4-fluoro fenilo                | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 40 | 164 | Isopropilo                       | H                             | 3,5-bis-trifluoro metil fenilo | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
|    | 165 | Isopropilo                       | H                             | 2-metil fenilo                 | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 45 | 166 | Isopropilo                       | H                             | fenilo                         | Me | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 50 | 167 | 2-Dimetilamino -1-metil-et-1-ilo | H                             | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 55 | 168 | Metilo                           | isobutilo                     | fenilo                         | H  | H | 3-aminocarbonilo      | H |
|    | 169 | Metilo                           | isobutilo                     | fenilo                         | H  | H | 3-ciano               | H |
|    | 170 | Etilo                            | isopropilo                    | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 60 | 171 | Metilo                           | isopropilo                    | fenilo                         | H  | H | 4-hidroxi             | H |
|    | 172 | H                                | 3-amino carbonil fenil metilo | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |
| 65 | 173 | H                                | 3-ciano fenil metilo          | fenilo                         | H  | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi | H |

ES 2 428 008 T3

|    |     |                    |                    |          |   |   |                                      |   |
|----|-----|--------------------|--------------------|----------|---|---|--------------------------------------|---|
|    | 174 | Metilo isob        | utilo              | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
|    | 175 | H                  | bencilo oxi metilo | fenilo H |   | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
| 5  | 176 | H isob             | utilo              | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
|    | 177 | H benc             | ilo                | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
| 10 | 178 | Isopropilo H       |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo         | H |
| 15 | 179 | Metilo metilo      |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-morfolin-1-ilcarbonilo | H |
| 20 | 181 | Metilo metilo      |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-etilamino carbonilo    | H |
| 25 | 183 | Metilo metilo      |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-metilamino carbonilo   | H |
| 30 | 185 | H isopr            | opilo              | fenilo   | H | H | 3-aminocarbonilo                     | H |
|    | 186 | H isopr            | opilo              | fenilo   | H | H | 3-ciano                              | H |
|    | 187 | H isopr            | opilo              | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
| 35 | 188 | H isopr            | opilo              | fenilo   | H | H | 4-hidroxi                            | H |
|    | 189 | Metilo metilo      |                    | fenilo   | H | H | 4-aminosulfonilo                     | H |
| 40 | 190 | Ciclohexilo H      |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
|    | 191 | Ciclohexilo H      |                    | fenilo   | H | H | 4-hidroxi                            | H |
| 45 | 192 | Ciclopropil metilo | H fenil            | o        | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
|    | 193 | Ciclopropil metilo | H fenil            | o        | H | H | 4-hidroxi                            | H |
| 50 | 194 | Isopropilo H       |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |
|    | 195 | Isopropilo H       |                    | fenilo   | H | H | 4-hidroxi                            | H |
| 55 | 196 | Metilo metilo      |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo         | H |
|    | 197 | Etilo metilo       |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo         | H |
| 60 | 198 | Metilo H           |                    | fenilo   | H | H | 4-hidroxi                            | H |
|    | 199 | Metilo H           |                    | fenilo   | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi                | H |

ES 2 428 008 T3

|    |            |                                      |        |         |   |   |                              |   |
|----|------------|--------------------------------------|--------|---------|---|---|------------------------------|---|
| 5  | <b>202</b> | Metilo                               | metilo | fenilo  | H | H | 4-aminocarbonilo             | H |
|    | <b>204</b> | Metilo                               | metilo | bencilo | H | H | 4-hidroxi                    | H |
| 10 | <b>205</b> | Metilo                               | metilo | bencilo | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | <b>207</b> | Metilo                               | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 15 | <b>209</b> | H                                    | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | <b>211</b> | Metilo                               | metilo | fenilo  | H | H | 4-hidroxi                    | H |
|    | <b>213</b> | H                                    | metilo | fenilo  | H | H | 4-hidroxi                    | H |
| 20 | <b>215</b> | Etilo                                | metilo | fenilo  | H | H | 4-hidroxi                    | H |
|    | <b>216</b> | Etilo                                | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
| 25 | <b>218</b> | Bencilo                              | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | <b>219</b> | Bencilo                              | metilo | fenilo  | H | H | 4-hidroxi                    | H |
| 30 | <b>224</b> | Isopropilo                           | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H |
|    | <b>225</b> | Isopropilo                           | metilo | fenilo  | H | H | 4-hidroxi                    | H |
| 35 | <b>226</b> | 2-Carboxifenil metilo                | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 40 | <b>227</b> | 3-Carboxifenil metilo                | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | <b>229</b> | 2-Bromo-4,5-dimetoxifenilmetilo      | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 45 | <b>230</b> | 2-Carboxi-4,5-dimetoxifenilmetilo    | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 50 | <b>231</b> | 3-Carboxi-4-metoxifenil metilo       | metilo | fenilo  | H | H | H                            | H |
|    | <b>232</b> | 3-Carboxi-4-metoxifenil metilo       | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetilo                 | H |
| 55 | <b>233</b> | 3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetilo                 | H |
| 60 | <b>234</b> | 3,4-Dimetoxifenilmetilo              | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetil-4-imidazol-2-ilo | H |
| 65 | <b>236</b> | 3,4-Dimetoxifenilmetilo              | metilo | fenilo  | H | H | 2,6-dimetilo                 | H |

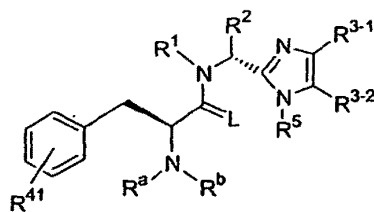
|    |     |   |                |          |    |   |                              |   |
|----|-----|---|----------------|----------|----|---|------------------------------|---|
| 5  | 237 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo          | metilo 4-cloro | fenilo   | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | 238 | 3-Carboxi, 4-metoxi-fenilmetilo         | metilo 4-fluor | o fenilo | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 10 | 239 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo          | metilo 4-cloro | fenilo   | Me | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 15 | 240 | 4-Carboxi-fenilmetilo                   | metilo 4-cloro | fenilo   | Me | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 20 | 241 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo          | metilo 4-cloro | fenilo   | Cl | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | 242 | 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo        | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 25 | 243 | 3-Carboxi-4-trifluorometoxi-fenilmetilo | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 30 | 244 | Bis-3,4-trifluorometoxi-fenilmetilo     | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 35 | 245 | 3-Carboxi-fenilmetilo                   | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
|    | 246 | Quinolin-4-ilmetilo                     | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 40 | 247 | 4-Metoxinaftalen-1-ilmetilo             | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | 248 | Trifluorometoxi-fenilmetilo             | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 45 | 249 | Trifluorometil-fenilmetilo              | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 50 | 250 | Isopropilooxi-fenilmetilo               | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
|    | 251 | 3-Etoxi-fenilmetilo                     | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H |
| 55 | 252 | 5-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo     | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 60 | 253 | 5-Carboxipiridin-2-ilmetilo             | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |
| 65 | 254 | 6-Carboxipiridin-3-ilmetilo             | metilo fenil   | o        | H  | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H |

|    |     |                                      |                |        |   |   |                              |      |
|----|-----|--------------------------------------|----------------|--------|---|---|------------------------------|------|
| 5  | 255 | 6-Metoxicarbonil-piridin-3-ilmetilo  | metilo fenil   | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
|    | 256 | 5-Carboxifuran-2-ilmetilo            | metilo fenil   | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
| 10 | 257 | 5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo    | metilo fenil   | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
| 15 | 258 | 3,4-Dimetoxifenilmetilo              | hidroxi metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
| 20 | 259 | Bencilo hidr                         | oxi metilo     | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
|    | 260 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | metilo fenil   | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H    |
| 25 | 261 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | metilo fenil   | o      | H | H | 4-hidroxi                    | H    |
|    | 262 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | metilo fenil   | o      | H | H | 4-hidroxi                    | H/Me |
| 30 | 263 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | H fenil        | o      | H | H | 4-hidroxi                    | H    |
| 35 | 264 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | H fenil        | o      | H | H | 4-hidroxi                    | H/Me |
|    | 265 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo       | H fenil        | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H    |
| 40 | 266 | 3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo | metilo fenil   | o      | H | H | H                            | H    |
| 45 | 267 | 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo     | metilo fenil   | o      | H | H | 4-aminocarbonilo             | H    |
|    | 268 | 3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo | metilo fenil   | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi        | H    |
| 50 | 269 | 3-Metoxicarbonilo                    | metilo fenil   | o      | H | H | 4-aminocarbonilo             | H    |
| 55 | 270 | 3-Carboxi metilo                     |                | fenilo | H | H | 4-aminocarbonilo             | H    |
|    | 271 | 3-Metoxicarbonil                     | H fenil        | o      | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
| 60 | 272 | 3-Carboxi H                          |                | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H    |
| 65 | 274 | 3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo        | metilo fenil   | o      | H | H | 4-benciloxifenilo            | H/Me |

|    |     |  |        |                |        |   |                               |   |
|----|-----|--|--------|----------------|--------|---|-------------------------------|---|
| 5  | 275 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | fenilo         | H      | H | 4-aminocarb onilo             | H |
|    | 277 | 3-Carboxi-fenilo   | metilo | 4-cloro fenilo | Me     | H | 4-aminocarb onilo             | H |
| 10 | 279 | 3-Metoxicarbon il-4-metoxi-fenilmetilo                   | metilo | fenilo         | H      | H | 4-hidroxi                     | H |
| 15 | 286 | 5-Metoxicarbon il-furan-2-ilmetilo                       | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
|    | 287 | 5-Carboxi-furan-2-ilmetilo                               | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-hidroxi         | H |
| 20 | 288 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | 3-bromo fenilo | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 25 | 289 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | 4-yodo fenilo  | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 30 | 290 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | 2-bromo fenilo | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 35 | 291 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | 4-bromo fenilo | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
|    | 292 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil                   | H |
| 40 | 293 | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo                           | metilo | 4-cloro fenilo | metilo | H | 4-hidroxi                     | H |
| 45 | 295 | 3-Aminocarbon il-4-metoxi-fenilmetilo                    | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
|    | 296 | 3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo           | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 50 | 297 | 3-Aminocarbon il-4-metoxi-fenilmetilo                    | metilo | fenilo         | H      | H | 4-hidroxi                     | H |
| 55 | 298 | 3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo           | metilo | fenilo         | H      | H | 4-hidroxi                     | H |
| 60 | 299 | 3-(2-Hidroxi-et-1-il-aminocarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |
| 65 | 300 | 3-(Ciclopropilaminocarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo | fenilo         | H      | H | 2,6-dimetil-4-aminocarb onilo | H |

|    |     |   |        |        |   |   |                              |                 |
|----|-----|---|--------|--------|---|---|------------------------------|-----------------|
| 5  | 301 | 3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo         | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
| 10 | 303 | 5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo                   | metilo | fenilo | H | H | 4-aminocarbonilo             | H               |
| 15 | 304 | 5-Carboxifuran-2-ilmetilo                           | metilo | fenilo | H | H | 4-aminocarbonilo             | H               |
| 20 | 305 | 3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo         | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H               |
| 25 | 306 | 3-(3-carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H               |
| 30 | 307 | 3-(1H-Tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo            | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H               |
| 35 | 308 | 3-(4-Carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-idroxi         | H               |
| 40 | 309 | 3-(2-t-Butiltetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo      | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
| 45 | 310 | 3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo                | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | Metoxicarbonilo |
| 50 | 311 | 2-Metoxicarbonil-piridin-4-ilmetilo                 | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
| 55 | 312 | 4-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo                 | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
| 60 | 313 | 6-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo                 | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
| 65 | 315 | 3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo                | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | Metoxicarbonilo |
|    | 316 | 2-Carboxipiridin-4-ilmetilo                         | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |
|    | 317 | 6-Carboxipiridin-2-ilmetilo                         | metilo | fenilo | H | H | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H               |

Los compuestos ilustrados de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ic)



Fórmula (Ic)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es O y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>3-2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>41</sup> son seleccionados independientemente del grupo consistente de:

Tabla II

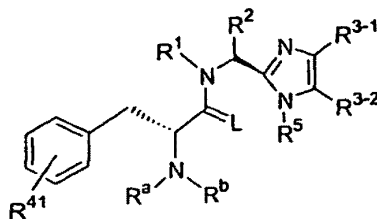
| Comp. | R <sup>1</sup>                        | R <sup>2</sup>   | R <sup>3-1</sup> | R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>                        | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup> |
|-------|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|--|--------------------------------|
| 22    | 3,4-Dimetoxi-fenilmetilo              | benciloxi metilo | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 63    | Isopropilo                            | hidroxi metilo   | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 82    | Isopropilo                            | metilo           | 4-fluorofenilo   | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 110   | 2-Feniletilo                          | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 113   | Bencilo                               | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 128   | Ciclohexilo                           | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 144   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 180   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-(morfolin-4-ilcarbonilo) | H                              |
| 182   | metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-etilamino carbonilo      | H                              |
| 184   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-metilamino carbonilo     | H                              |
| 203   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo                       | H                              |
| 206   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 208   | H                                     | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 210   | Metilo                                | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-hidroxi                              | H                              |
| 212   | H                                     | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-hidroxi                              | H                              |
| 214   | Etilo                                 | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-hidroxi                              | H                              |
| 217   | Etilo                                 | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 220   | Bencilo                               | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 221   | Bencilo                               | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-hidroxi                              | H                              |
| 222   | Isopropilo                            | metilo           | fenilo           | H                | H              | 4-hidroxi                              | H                              |
| 223   | Isopropilo                            | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-hidroxi                  | H                              |
| 228   | 3-Carboxi-fenil metilo                | metilo           | 4-clorofenilo    | Me               | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 276   | 3-Carboxi-fenilo                      | metilo           | 4-clorofenilo    | Me               | H              | 4-aminocarbonilo                       | H                              |
| 278   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo           | 4-clorofenilo    | Me               | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |
| 280   | 3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo | metilo           | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo           | H                              |



(cont.)

| Comp. | R <sup>1</sup>                        | R <sup>2</sup> | R <sup>3-1</sup> | R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>              | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup> |
|-------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|
| 281   | 3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo             | H                              |
| 282   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo         | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 283   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo             | H                              |
| 294   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo         | 4-clorofenilo    | Me               | H              | 4-hidroxi                    | H                              |
| 314   | 6-Metoxicarbonil-piridin-2-il metilo  | metilo         | fenilo           | H                | H              | 2,6-dimetil-4-aminocarbonilo | H                              |
| 318   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo         | 4-clorofenilo    | H                | H              | 4-aminocarbonilo             | H                              |

Otra realización se refiere a composiciones compuestas por un compuesto de Fórmula (Id)



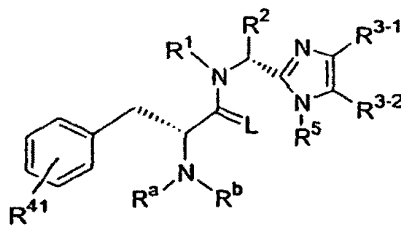
Fórmula (Id)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>3-2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>41</sup> se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

Tabla III

| Comp. | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup> | R <sup>3-1</sup> | R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>  | R <sup>a</sup> /R <sup>b</sup> |
|-------|--------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|------------------|--------------------------------|
| 273   | 3-Carboxi-4-metoxifenil metilo | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo | H                              |

Los ejemplos ilustrados de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ie):



Fórmula (Ie)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es O y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3-1</sup>, R<sup>3-2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>41</sup> se seleccionan dependientemente

entre el grupo que consiste en:

Tabla IV

| Comp. | R <sup>1</sup>                        | R <sup>2</sup> | R <sup>3-1</sup> | R <sup>3-2</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>41</sup>  | R <sup>a/R<sup>b</sup></sup> |
|-------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------------------|
| 284   | 3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo | H                            |
| 285   | 3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo        | metilo         | fenilo           | H                | H              | 4-aminocarbonilo | H                            |

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos representativos mostrados en la Tabla V:

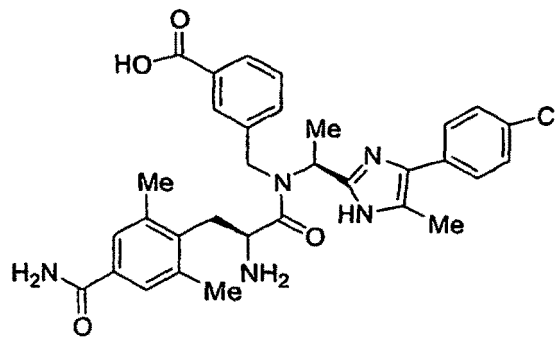
Tabla V

| Comp. |  |
|-------|--|
| 4     |  |
| 6     |  |
| 8     |  |

5

10

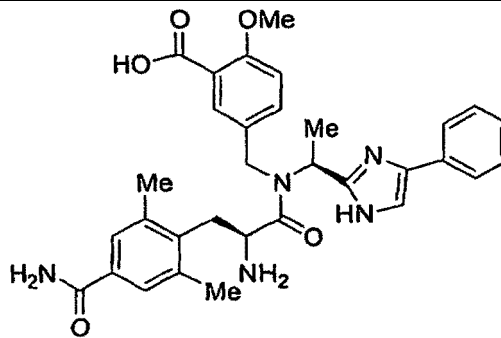
12



15

20

18

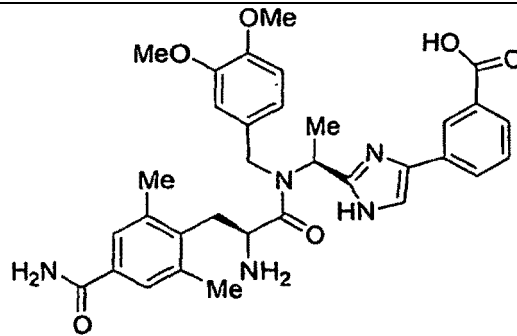


25

30

35

20

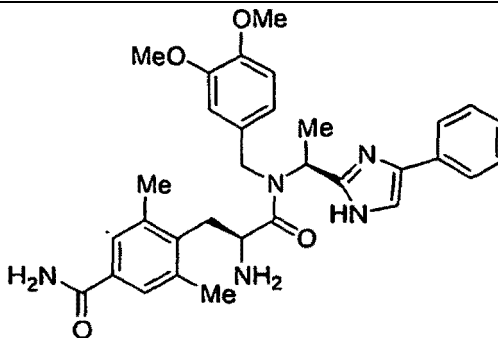


40

45

50

75

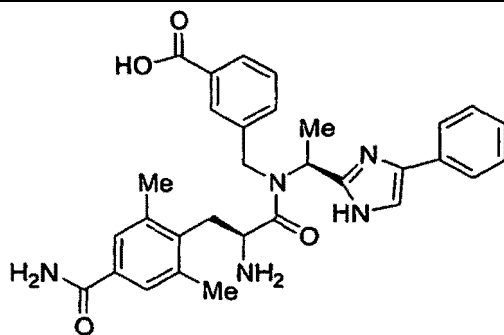


55

60

65

227



Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1997 (Enero), 66, 1, 1). Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético. Las bases orgánicas e inorgánicas representativas incluyen, pero sin limitación, sales básicas o catiónicas, tales como benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente desvelado o con un compuesto que puede no desvelarse específicamente, pero que convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración en el sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

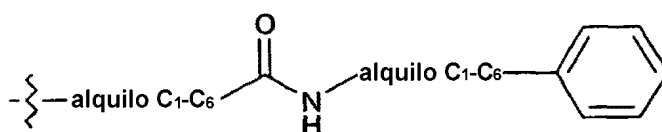
Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales mediante síntesis estereoespecífica o por resolución.

Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus componentes de enantiómeros o diastereómeros mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-ácido di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-ácido di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas estereoisoméricas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral. Debe apreciarse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moleculares de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención.

En general, en las normas de nomenclatura convencionales usadas a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilamido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo de la fórmula:



Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esta molécula. Se aprecia que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica

para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos en el presente documento.

Un sustituyente seleccionado "independientemente" se refiere a un grupo de sustituyentes, en el que los sustituyentes pueden ser diferentes. Por lo tanto, los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C<sub>1-8</sub>) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma análoga, los términos "alquenoilo" y "alquinoilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en las que una cadena alquenoilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena alquinoilo tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un átomo de carbono. En los grupos de sustituyentes con múltiples grupos alquilo, tales como (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino- los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente insaturados de 3 a 14 miembros de átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, y sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Como alternativa, el anillo cicloalquilo puede estar condensado a un anillo benceno (cicloalquilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno más) para formar un cicloalquilo heteroarilo-condensado.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que de 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros, en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre, en el que, opcionalmente, el anillo contiene de cero a un enlaces insaturados, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 ó 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. El término "heterociclilo" incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado a un anillo benceno (heterociclilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno más), un anillo cicloalquilo o cicloalquenoilo de 5 a 7 miembros, un anillo heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición que anteriormente pero ausente la opción de un anillo condensado adicional) o condensado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalquenoilo o heterociclilo para formar un resto espiro. Para los presentes compuestos de la invención, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo heterociclilo están completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo heterociclilo parcialmente saturado. El término "heterociclilo" también incluye un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros puenteado para formar anillos bicíclicos. Dichos compuestos no se considera que sean completamente aromáticos y no se denominan como compuestos heteroarilo. Los ejemplos de grupo heterociclilo incluyen, y sin limitación, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico insaturado aromático de 6 miembros carbono o a un anillo policíclico insaturado y aromático de 10 a 14 miembros de carbono. Los ejemplos de dichos anillos arilo incluyen, y sin limitación, fenilo, naftalenilo o antracenoilo. Los grupos arilo preferidos para la práctica de esta invención son fenilo y naftalenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en el que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres átomos de nitrógeno más. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene tres átomos de nitrógeno, como mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo heteroarilo está condensado a un anillo benceno (heteroarilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno más), un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo heterociclo de 5 a 7 miembros (como se ha definido anteriormente pero ausente la opción de un anillo condensado más). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; los grupos heteroarilo condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo; bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo). De forma análoga, el término "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que están sustituidos con

múltiples halógenos están sustituidos de manera que proporcionen compuestos que son estables.

5 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquier de sus raíces de prefijos aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se interpretará como que incluye las limitaciones que se han dado anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, en número de átomos de carbono designado incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluirá metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como subcombinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, etc.).

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

20 Los nuevos compuestos de la presente invención son moduladores de receptores opioides útiles. En particular, ciertos compuestos son agonistas de receptores opioides útiles en el tratamiento o alivio de afecciones tales como dolor y trastornos gastrointestinales. Los ejemplos de dolor que se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con lesión de tejido blando o estructural, dolor relacionado con inflamación, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como causado por lesión aguda, traumatismo o cirugía y dolor crónico tal como causado por afecciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia pos-herpética, neuralgia del trigémino, síndromes de dolor post-apoplejía o cefaleas de migraña o en racimos. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales que se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero sin limitación, síndromes diarreicos, trastornos de motilidad tales como síndrome del intestino irritable alternante o con diarrea predominante y dolor visceral y diarrea asociados con enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

30 Los ejemplos de trastornos gastrointestinales en los que los antagonistas de receptores opioides ("RO") son útiles incluyen síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, íleo postoperatorio y estreñimiento, incluyendo pero sin limitación el estreñimiento asociado con tratamiento de dolor crónico con opiáceos. La modulación de más de un subtipo de receptor opioide también es útil como sigue: un compuesto que es un agonista de RO mu y antagonista de RO delta mezclados podría tener propiedades antidiarreicas sin provocar estreñimiento de forma profunda. Un compuesto que es un agonista de RO mu y agonista de RO delta mezclados es útil en casos de diarrea grave que es retractaría al tratamiento con agonistas de RO mu puros o tiene utilidad adicional en el tratamiento del dolor visceral asociado con inflamación y diarrea.

40 En consecuencia, un compuesto de la presente invención puede administrarse por cualquier vía convencional de administración incluyendo, pero sin limitación, oral, nasal, pulmonar, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (es decir, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.). Se prefiere actualmente que los compuestos de la presente invención se administren por modos de administración distintos de administración pulmonar o parenteral. Sin embargo, los compuestos preferidos proporcionados en la Tabla IV pueden administrarse mediante modos de administración pulmonar o parenteral.

50 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o sal de los mismos como el principio activo, se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, pudiendo tomar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración (por ejemplo oral o parenteral). Se conocen bien en la técnica vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados. Pueden encontrarse descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

55 Se han descrito procedimientos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Expandida, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman y col; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis y col; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman y col; publicado por Marcel Dekker, Inc.

60 Al preparar una composición farmacéutica de la presente invención en forma farmacéutica líquida para administración oral, tópica y parenteral, puede emplearse cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para formas farmacéuticas líquidas, tales como suspensiones (es decir coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes humectantes, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes de control de pH (es decir tampones), agentes osmóticos,

agentes colorantes, saporíferos, fragancias, conservantes (es decir para controlar el crecimiento microbiano, etc.) farmacéuticamente aceptables y puede emplearse un vehículo líquido. No todos los componentes enumerados anteriormente se requerirán para cada forma farmacéutica líquida.

5 En preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, cápsulas, comprimidos encapsulados, cápsulas de gelatina, píldoras y comprimidos (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación prolongada), los vehículos y aditivos adecuados incluyen pero sin limitación diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, emolientes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las cápsulas y comprimidos representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse de azúcar, revestirse de gelatina, revestirse con película o revestirse de forma entérica por técnicas convencionales.

15 Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad farmacéutica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares, una cantidad del principio activo necesaria para suministrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad farmacéutica unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) y pueden proporcionarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día (preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día y más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30mg/kg/día). Preferentemente, en el procedimiento para el tratamiento de afecciones que pueden mediarse por receptores opioides descrito en la presente invención que emplea cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento, la forma farmacéutica contendrá un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg; y, más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los sujetos, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se emplea. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación postperiódica.

25 Preferentemente estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos secos para reconstitución o inhalación, gránulos, pastillas, soluciones o suspensiones estériles, pulverizaciones líquidas o de aerosol medidas, gotas o supositorios para administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación.

35 Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y emolientes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (es decir almidón de maíz, trigo o patata, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes basados en sacarosa (azúcar glas, sacarosa más aproximadamente de 7 a 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir celulosa microcristalina AVICEL™ disponible de FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato cálcico dihidrato, lactato cálcico trihidrato y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicos (es decir metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes dispersables o solubles en agua (es decir ácido alginico y sales del mismo, aluminio silicato magnésico, hidroxietilcelulosa [es decir TYLOSE™ disponible de Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones (de maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón sódico, almidones pregelatinizados, arcillas (aluminio silicato magnésico), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir almidón de maíz, etc.), gomas (es decir agar, guar, algarrobia, karaya, pectina y goma de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearatos (magnésico, cálcico y sódico), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro sódico, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico y similares. Los emolientes adecuados incluyen, pero sin limitación, talco, almidón de maíz, sílice (es decir sílice CAB-Q-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de W. R. Grace/Davison y sílice AEROSIL™ disponible de Degussa) y similares. Pueden añadirse edulcorante y saporíferos a formas farmacéuticas sólidas masticables para mejorar la apetibilidad de la forma farmacéutica oral. Adicionalmente, pueden añadirse o aplicarse colorantes y revestimiento a la forma farmacéutica sólida para facilitar la identificación del fármaco o para fines estéticos. Estos vehículos se formulan con el agente

farmacéutico activo para proporcionar una dosis precisa apropiada del agente farmacéutico activo con un perfil de liberación terapéutico.

5  
10  
15  
20  
25  
30

Generalmente esos vehículos se mezclan con el agente farmacéutico activo para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del agente farmacéutico activo de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Generalmente la preformulación se formará por uno de tres procedimientos habituales: (a) granulación húmeda, (b) granulación seca y (c) mezcla seca. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras que contienen las nuevas composiciones también pueden formularse en comprimidos o píldoras multicapas para proporcionar un producto de liberación dual o prolongada. Por ejemplo, un comprimido o píldora de liberación dual puede comprender un componente farmacéutico interno y uno farmacéutico externo, estando el segundo en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios materiales poliméricos tales como goma laca, acetato de celulosa (es decir acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa), acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato y etacrilato, copolímeros de metacrilato y metil metacrilato y similares. También pueden prepararse comprimidos de liberación prolongada por revestimiento de película o granulación húmeda usando sustancias insolubles o ligeramente solubles en solución (que para una granulación húmeda actúan como los agentes de unión) o sólidos de fusión baja en una forma fundida (que en una granulación húmeda pueden incorporar el principio activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (es decir cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), ésteres de ácidos grasos, jabones metálicos y otros materiales aceptables que pueden usarse para granular, revestir, atrapar o limitar de otro modo la solubilidad de un principio activo para conseguir un producto de liberación prolongada o mantenida.

35  
40  
45  
50  
55

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen, pero sin limitación, soluciones acuosas, jarabes de sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, agar, alginato (es decir alginato de propileno, alginato sódico y similares), guar, karaya, algarroba, pectina, tragacanto y goma de xantano, celulósicos tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de las mismas, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, carbómero (es decir carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, attapulguita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen pero sin limitación docusato sódico, lauril sulfato sódico, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero-188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. Los agentes de dispersión o de defloculación adecuados incluyen lecitinas de uso farmacéutico. Los agentes de floculación adecuados incluyen pero sin limitación electrolitos neutros simples (es decir cloruro sódico, cloruro potásico y similares), polímeros insolubles altamente cargados y especies de polielectrolitos, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir sales cálcicas, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que pueden usarse juntos en formulaciones como tampones de pH y agentes de floculación)). Los conservantes adecuados incluyen pero sin limitación parabenos (es decir metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencilico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Existen muchos vehículos líquidos que pueden usarse en formas de dosificación farmacéuticas líquidas, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma farmacéutica particular debe ser compatible con el agente o los agentes de suspensión. Por ejemplo, se usan mejor vehículos líquidos no polares tales como ésteres grasos y vehículos líquidos oleosos con agentes de suspensión tales como tensioactivos de HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo) bajo, hectorita de esteralconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insoluble en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se usan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de HLB mayor, silicatos de arcillas, gomas, celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares.

60  
65

Además, pueden administrarse compuestos de la presente invención en una forma farmacéutica intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos, la composición de los cuales se conoce bien por los expertos habituales en la materia. Para administrar en forma de un sistema de suministro transdérmico la administración de una dosis terapéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.



Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de las composiciones y regímenes de dosificación establecidas en la técnica en cualquier tratamiento de trastornos que puedan mediarse o aliviarse por receptores opioides para un sujeto que lo necesite.

5 La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente invención pueden variarse a lo largo de un amplio intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7000 mg por adulto humano por día; más preferentemente la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 2100 mg por adulto humano por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto a tratar. Se proporciona habitualmente una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; y, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día. Ventajosamente, un compuesto de la presente invención puede administrarse en una dosis diaria sencilla o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias.

20 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluyendo edad, peso, dieta del sujeto y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado.

25 Los nombres de IUPAC representativos para los compuestos de la presente invención se derivaron usando el programa informático de nomenclatura AutoNom versión 2.1 proporcionado por Beilstein Informationssysteme.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son los que se indican a continuación:

30

|            |   |  |
|------------|---|--|
| BOC        | = | terc-butoxicarbonilo   |
| BuLi       | = | n-butil litio  |
| 35 CBZ     | = | benciloxicarbonilo   |
| Comp. o    | = | compuesto  |
| Compuesto  |   |  |
| d          | = | día/días   |
| DIPEA      | = | diisopropiletilamina   |
| 40 DPPF    | = | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno                            |
| DPPP       | = | 1,3-Bis(difenilfosfino)propano                               |
| EDCl o EDC | = | clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida |
| EtOAc      | = | acetato de etilo   |

45

EtOH = etanol

50

h = hora/horas  
HMDS = 1,1,3,3-Hexametildisilazano  
HOBt/HOBT = hidroxibenzotiazol

55

M = molar  
MeCN = acetonitrilo  
MeOH = metanol  
min = minutos  
PyBOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio  
ta/TA = temperatura ambiente  
TFA = ácido trifluoroacético

60

OTf = triflato  
Ts = tosilo

65

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

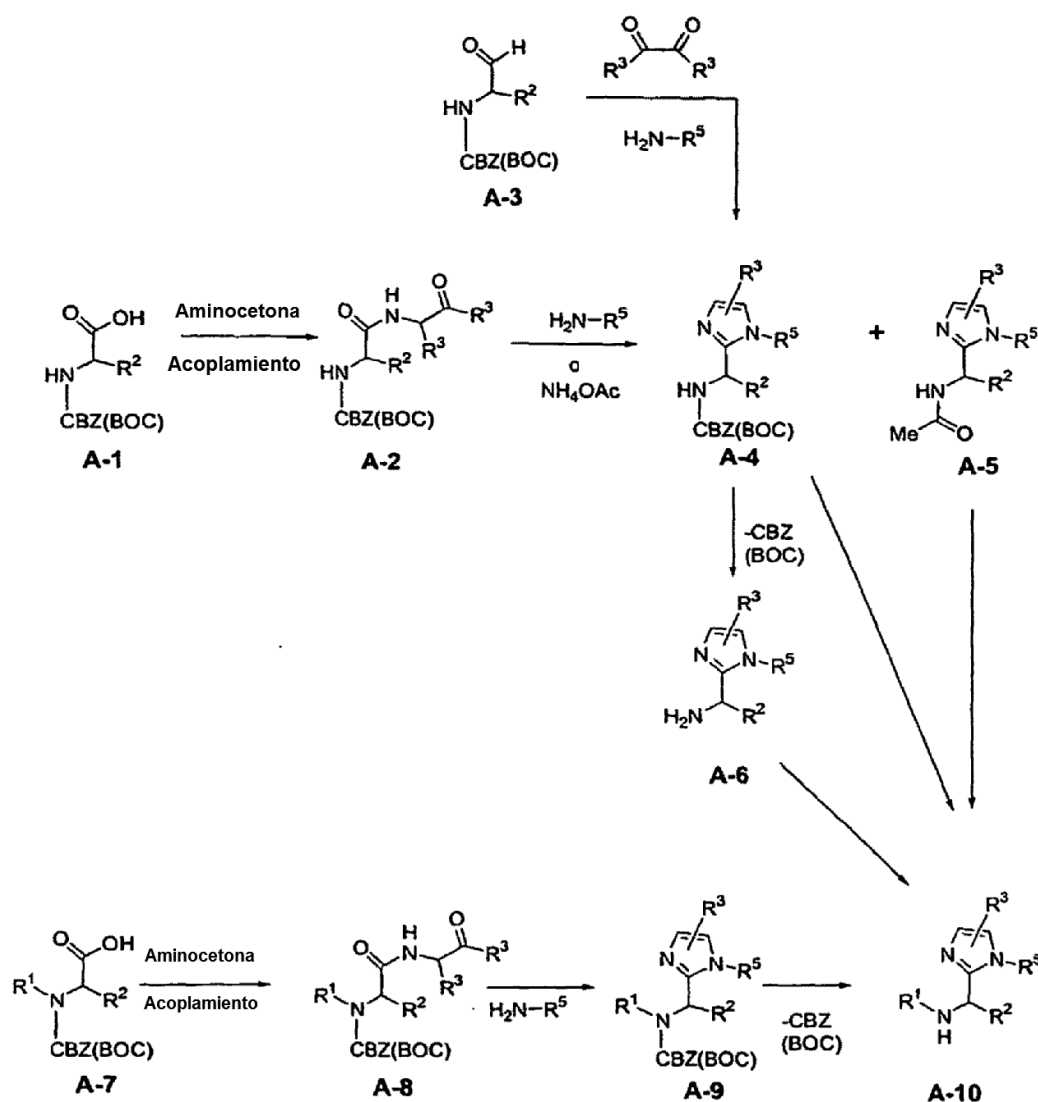
Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los

procedimientos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que se indican a continuación. Ya que los esquemas son una ilustración, la invención debe interpretarse como limitante por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas es bien conocida por los expertos en la técnica.

Los siguientes esquemas describen los procedimientos sintéticos generales por los que el intermedio y los compuestos diana de la presente invención pueden prepararse. Los compuestos representativos adicionales y los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los intermedios preparados de acuerdo con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos intermedios y compuesto de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema A que se indica a continuación.

**Esquema A**



Un ácido carboxílico de fórmula **A-1**, disponible en el mercado o preparado mediante los protocolos indicados en la bibliografía científica, puede acoplarse a una  $\alpha$ -aminocetona usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con un agente de acoplamiento, tal como EDCI y un aditivo, tal como HOBT para proporcionar un compuesto de fórmula **A-2**. El Compuesto **A-2** puede condensarse con una amina de la fórmula H<sub>2</sub>N-R<sub>5</sub> o acetato amónico y ciclarse tras el calentamiento en ácido acético para dar un compuesto de fórmula **A-4**.

El grupo protector del compuesto **A-4** puede eliminarse usando las condiciones conocidas por los expertos

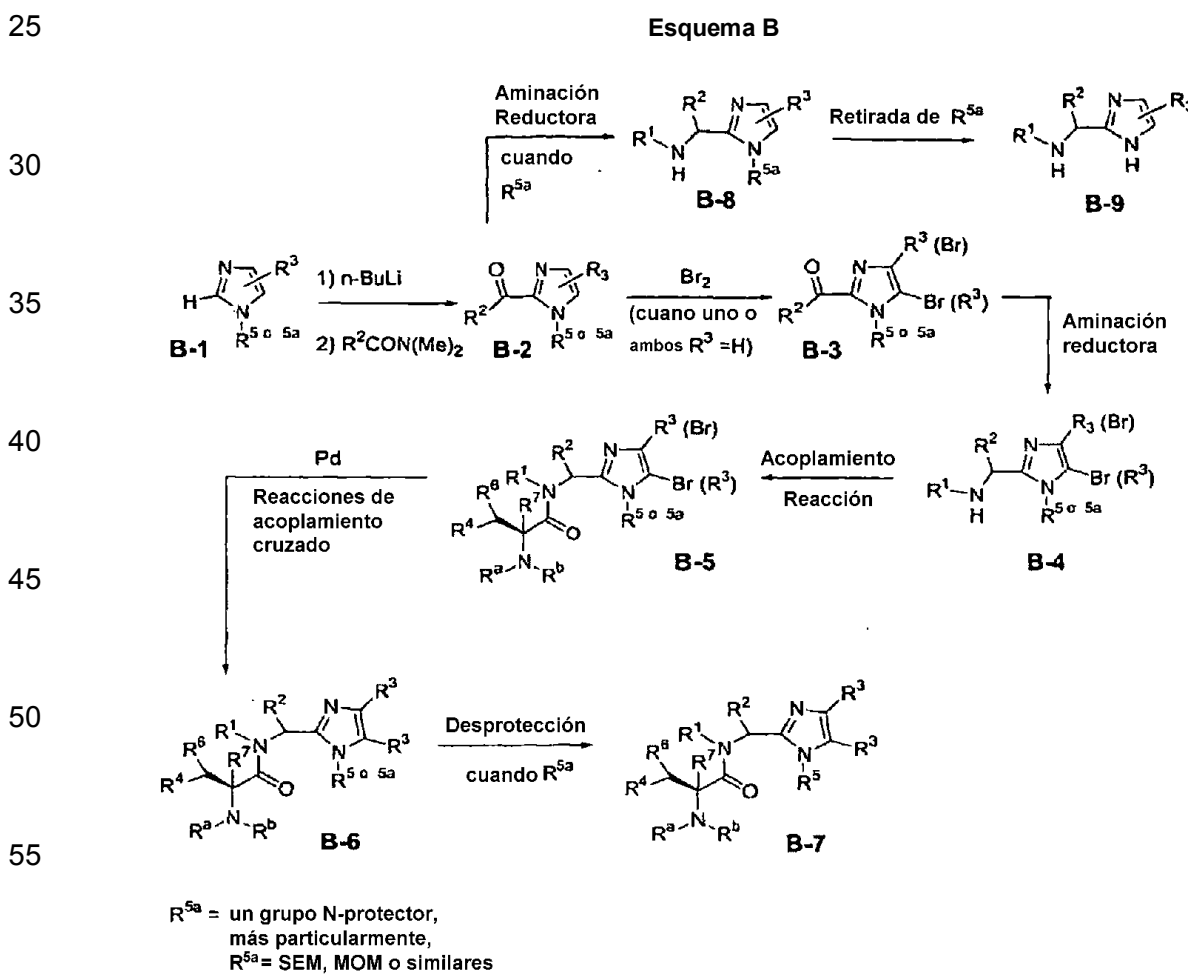
en la técnica que son apropiadas por el grupo protector particular para proporcionar un compuesto de la fórmula **A-6**. Por ejemplo, la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio es un procedimiento para la eliminación de un grupo protector CBZ, mientras que el tratamiento con un ácido tal como TFA es eficaz para un grupo de desprotección BOC.

5 Un compuesto de fórmula **A-6** puede sustituirse usando aminación reductora con un aldehído o cetona sustituido apropiadamente en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico que proporcionan compuestos de fórmula **A-10**.

10 Como alternativa, un compuesto de fórmula **A-3** puede condensarse con un compuesto dicarbonilo de la fórmula  $R_3(C=O)_2R_3$  y una amina de la fórmula  $H_2N-R_5$  tras el calentamiento en ácido acético para proporcionar un compuesto de la fórmula **A-4**. Cuando el compuesto **A-3** se protege con un grupo BOC, puede producirse un subproducto de fórmula **A-5**. Los compuestos de fórmula **A-4** o **A-5** pueden tratarse con una fuente de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio para dar ciertos compuestos de fórmula **A-10**.

15 De forma análoga, un compuesto de fórmula **A-7** puede acoplarse a una  $\alpha$ -aminocetona como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula **A-1** para producir los compuestos de fórmula **A-8** correspondientes. Después, un compuesto de fórmula **A-8** puede ciclarse en presencia de una amina de fórmula  $H_2N-R_5$  o acetato amónico y posteriormente desprotegerse como se ha descrito anteriormente para llegar a compuestos de fórmula **A-10**.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema B que se indica a continuación.



65 Más específicamente, un compuesto de fórmula **B-1** (en el que el imidazol nitrógeno está sustituido con  $R^5$ , como se define en el presente documento, o  $R^{5a}$ , un grupo protector de nitrógeno, tal como SEM, MOM o similares)

puede desprotonarse con una base organometálica, tal como n-butil litio y después tratarse con un amida sustituida adecuadamente para producir un compuesto de fórmula **B-2**.

5 El Compuesto **B-2** puede bromarse para producir una mezcla de regioisómeros de fórmula **B-3**. Un compuesto de fórmula **B-3** puede elaborarse adicionalmente a través de una aminación reductora con una amina de la fórmula  $H_2N-R^1$  en presencia de una fuente de hidruro como se ha descrito en el Esquema A para proporcionar un compuesto de fórmula **B-4**.

10 La amina de un compuesto de fórmula **B-4** puede acoplarse con un ácido carboxílico adecuado en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con un agente de acoplamiento, tal como EDCI y un aditivo, tal como HOBT para producir compuestos de fórmula **B-5**.

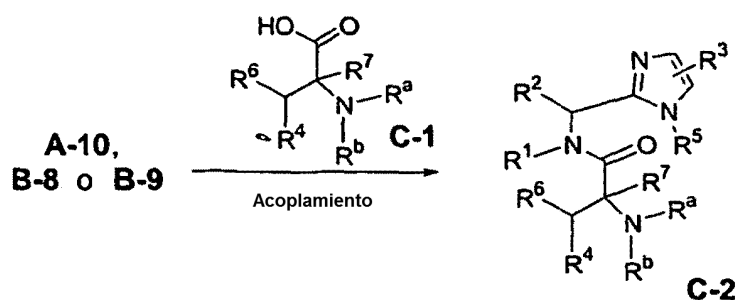
15 Ciertos sustituyentes  $R^3$  de la presente invención en los que un átomo de carbono es el punto de unión pueden introducirse en un compuesto de fórmula **B-5** a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición para proporcionar compuestos de fórmula **B-6**. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen *tetraquis* trifenilfosfina paladio y similares. Los ácidos de Lewis adecuados para la reacción incluyen ácidos borónicos y similares. Los compuestos protegidos con  $R^{5a}$  pueden desprotegerse en condiciones ácidas para producir compuestos de fórmula **B-7**.

20 De una manera similar, un intermedio **B-2** cuando se protege opcionalmente con  $R^{5a}$  puede alquilarse de forma reductora usando los procedimientos que se han descrito anteriormente para dar un compuesto de fórmula **B-8** seguido de la eliminación del grupo protector  $R^{5a}$  usando las condiciones descritas en el presente documento para producir un compuesto de fórmula **B-9**.

25 Un experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L (representado como O en las fórmulas del Esquema B) puede elaborarse adicionalmente para dar S o  $N(R^d)$  de la presente invención usando procedimientos químicos convencionales conocidos.

30 Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema C que se indica a continuación.

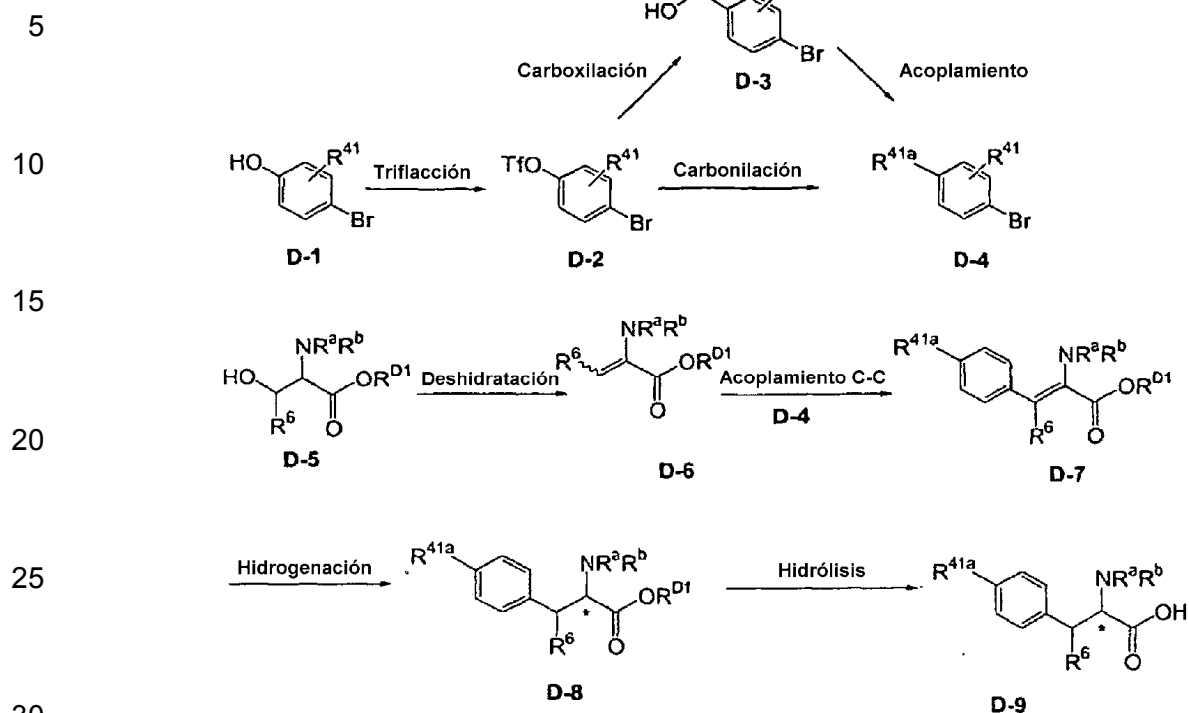
#### Esquema C



50 Más específicamente, un compuesto de fórmula **A-10**, **B-8** o **B-9** puede elaborarse para dar un compuesto de fórmula **C-2** a través del acoplamiento con un ácido carboxílico adecuado en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales como se ha descrito anteriormente. Un experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L en un compuesto de fórmula **C-2** (representado como O) puede convertirse en S o  $N(R^d)$  de la presente invención usando procedimientos químicos convencionales conocidos.

55 Los ácidos carboxílicos sustituidos adecuadamente de la presente invención pueden estar disponibles en el mercado o prepararse mediante protocolos indicados en la bibliografía científica. A continuación se representan varias rutas químicas para preparar ciertos compuestos de fórmula **C-1** en los Esquemas D y E.

## Esquema D



$R^{41a}$  = aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo  $C_{1-6}$  o (alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>aminocarbonilo;  
 $R^{D1}$  = H, alquilo  $C_{1-6}$  o arilalquilo ( $C_{1-6}$ )

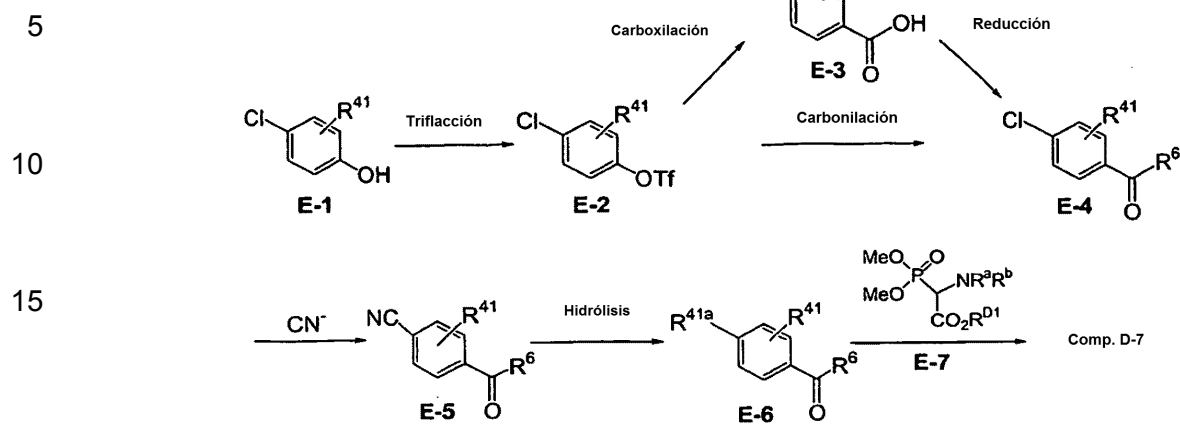
Específicamente, un compuesto de fórmula **D-1** puede tratarse con anhídrido trifluorometanosulfónico para proporcionar el compuesto triflato de fórmula **D-2**. Un compuesto de fórmula **D-2** puede convertirse en un compuesto de fórmula **D-4** mediante una diversidad de rutas químicas que utilizan procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo bromo de un compuesto de fórmula **D-2** puede experimentar una reacción de carboxilación a través de una carbonilación inicial en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio apropiado y DPPF seguido de un tratamiento acuoso básico para proporcionar un compuesto de fórmula **D-3**. Posteriormente, el grupo carboxilo puede convertirse en un sustituyente de  $R^{41a}$  de fórmula **D-4** usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales. Como alternativa, un compuesto de fórmula **D-4** puede prepararse directamente a través de la carbonilación de un compuesto de fórmula **D-2** seguido de tratamiento con HMDS, o una amina primaria o secundaria.

El compuesto de fórmula **D-5**, conocido o preparado mediante procedimientos conocidos, puede tratarse con EDC en presencia de cloruro de cobre (I) para proporcionar el alqueno correspondiente de fórmula **D6**. Después, un compuesto de fórmula **D-6** puede experimentar una reacción de Heck con un compuesto de fórmula **D-4** en presencia de un catalizador de paladio apropiado y un ligando fosfato para proporcionar un compuesto de fórmula **D7**. La hidrogenación posterior del sustituyente alqueno usando procedimientos de reducción de hidrógeno convencionales proporciona un compuesto de fórmula **D-8**.

El Esquema E demuestra un procedimiento alternativo para preparar el intermedio **D-7** de la presente invención. Un compuesto de fórmula **E-1** puede elaborarse para dar un compuesto de fórmula **E-4** usando las etapas sintéticas adaptadas apropiadamente que se han descrito en el Esquema D. Un experto en la técnica reconocerá que esta transformación puede conseguirse mediante la manipulación de la secuencia de reacción. Un compuesto de fórmula **E-4** puede convertirse en su nitrilo correspondiente a través de una reacción de desplazamiento nucleófila aromática con un anión de cianuro. Un experto en la técnica reconocerá que un sustituyente de nitrilo es un síntón para un sustituyente de  $R^{41a}$ .

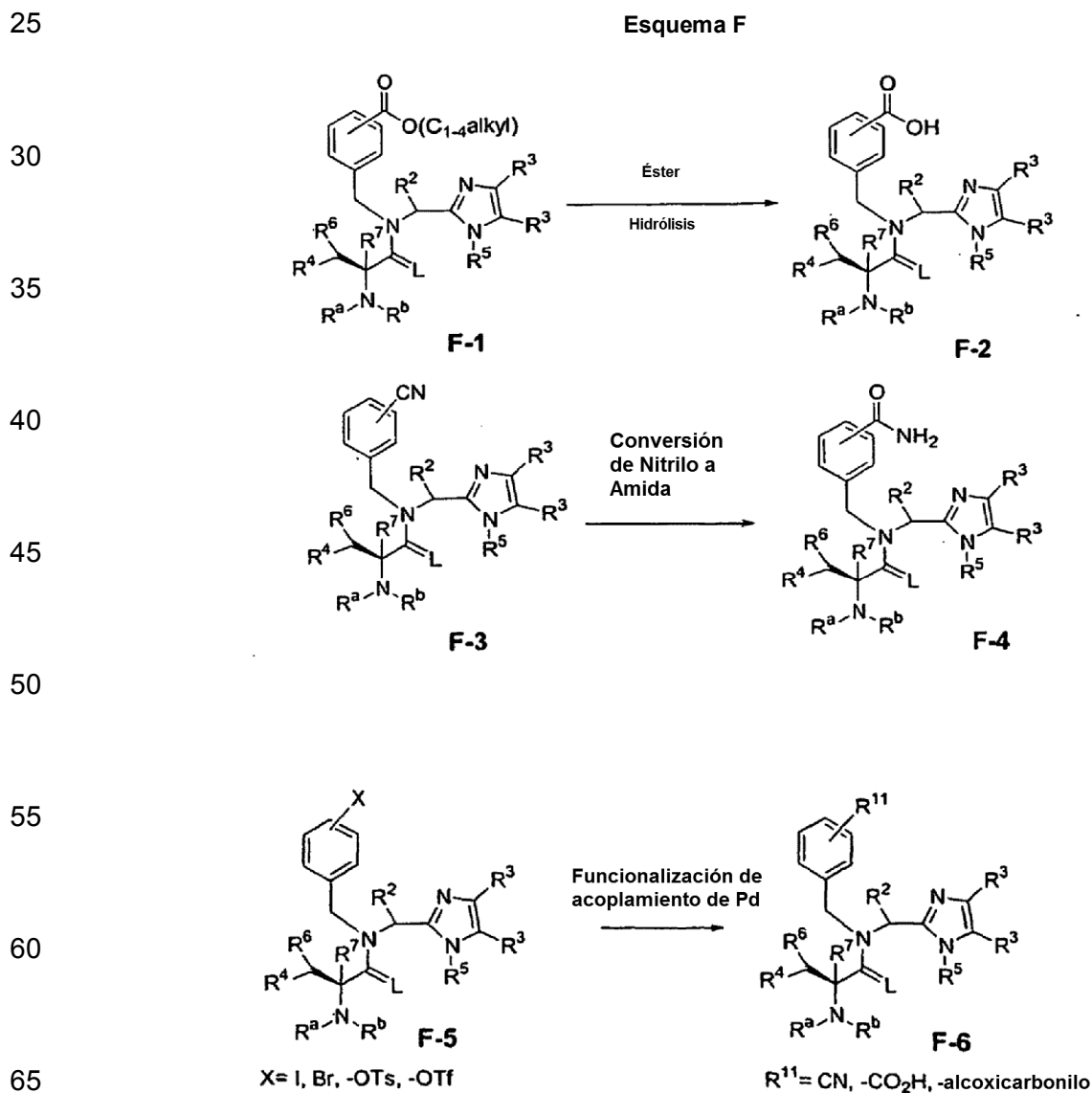
Un compuesto de fórmula **E-4** puede participar en una reacción de Homer Wadsworth-Emmons con un compuesto de fórmula **E-7** en presencia de una base organometálica, tal como n-butil litio para proporcionar un compuesto de fórmula **D-7**. Este intermedio puede seleccionarse como se ha descrito en el Esquema D, en el presente documento.

Esquema E



Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema F que se indica a continuación.

Esquema F



Más específicamente, un compuesto de fórmula **F-1**, en la que  $R^{11}$  es un alcóxicarbonilo como se ha definido anteriormente, puede saponificarse para dar su ácido correspondiente, un compuesto de fórmula **F-2**.

5 Un compuesto de fórmula **F-3**, en la que  $R^{11}$  es un sustituyente ciano puede elaborarse para dar su aminocarbonilo correspondiente, el compuesto **F-4**, por tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de un anión de hidróxido. De forma análoga, cuando  $R^3$  es un anillo arilo sustituido con ciano, puede tratarse como se ha descrito anteriormente para formar un anillo arilo sustituido con aminocarbonilo.

10 Ciertos sustituyentes de  $R^{11}$  pueden instalarse a través de una reacción de acoplamiento catalizado por paladio con un precursor X-sustituido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **F-5**, en la que X es yoduro, bromuro, tosilato, triflato o similares puede tratarse con  $Zn(CN)_2$  en presencia de *tetraquis* trifenilfosfina paladio para dar un compuesto de fórmula **F-6** en la que  $R^{11}$  es ciano.

15 El tratamiento de un compuesto de fórmula **F-5** con  $Pd(OAc)_2$  y un ligando, tal como 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno en una atmósfera de monóxido de carbono proporciona un compuesto de fórmula **F-6**, en la que  $R^{11}$  es un sustituyente carboxi.

20 Los acoplamiento catalizados por paladio que se han descrito anteriormente pueden usarse para instalar sustituyentes ciano, carboxi y alcóxicarbonilo en un anillo arilo en  $R^3$ .

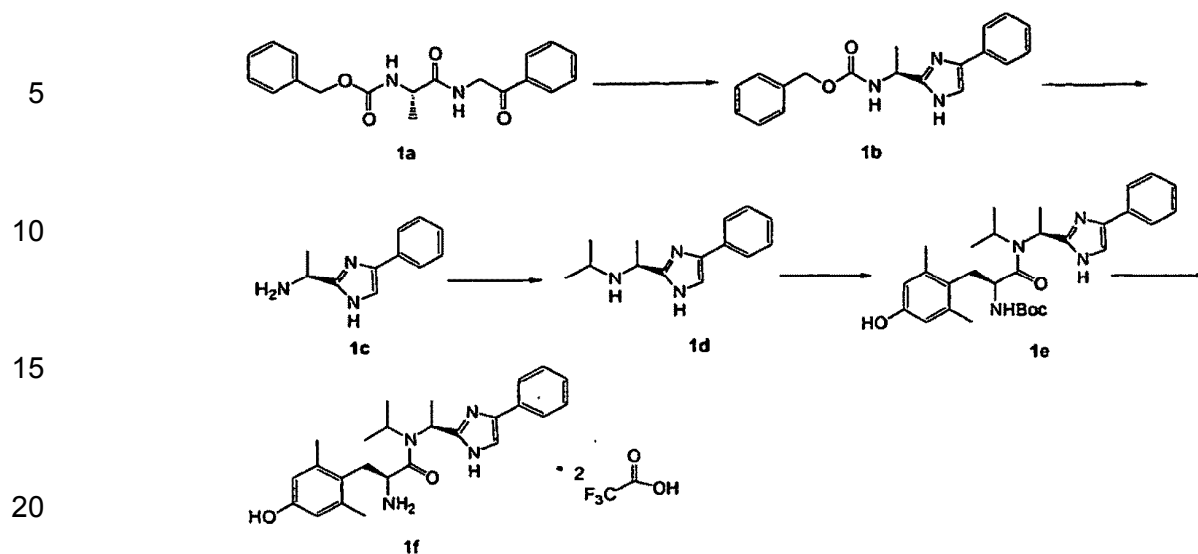
### Ejemplos Específicos

25 Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon por los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de reacción se ofrecen a modo de ilustración para ayudar en el entendimiento de la invención y no deben interpretarse como limitantes en ningún modo de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen en lo sucesivo. Los presentes compuestos también pueden usarse como intermedios en ejemplos posteriores para producir más compuestos de la presente invención. No se ha tratado de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabrá cómo aumentar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

35 Los reactivos se adquirieron a partir de fuentes comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para los átomos de hidrógeno se midieron en el disolvente indicado con (TMS) como patrón interno en un espectrómetro Bruker Biospin, Inc. DPX-300 (300 MHz). Los valores se expresan en partes por millón campo abajo de TMS. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC o un espectrómetro Agilent LC usando técnicas de electronebulización. Las reacciones aceleradas por microondas se realizaron usando un instrumento de microondas CEM Discover o un Personal Chemistry Smith Synthesizer. Los compuestos estereoisoméricos pueden caracterizarse en forma de mezclas racémicas o como diastereómeros y enantiómeros separados de las mismas usando cristalografía por rayos X y otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. A menos que se indique otra cosa, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica de la síntesis química. Los grupos sustituyentes, que varían entre los ejemplos, son hidrógeno a menos que se indique otra cosa.

### 45 Ejemplo 1

**2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida**



25 **A. Éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico.** A una solución de N- $\alpha$ -CBZ-L-alanina (2,11 g, 9,5 mmol) disponible en el mercado en diclorometano (50 ml) se le añadió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1,62 g, 9,5 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron N-metilmorfolina (1,15 g, 11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,55 g, 18,9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,35 g, 12,3 mmol) en este orden en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>; la fase orgánica separada se lavó con ácido cítrico 2 N, una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el producto puro: éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,68 g, 83%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,46 (3H, d), 4,39 (1H, m), 4,75 (2H, d), 5,13 (2H, d), 5,40 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,36 (5H, m), 7,50 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,97 (2H, m). EM(EN<sup>+</sup>): 341,1 (100%).

30  
35

40 **B. Éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico.** A una suspensión de éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,60 g, 7,64 mmol) en xileno (60 ml) se le añadieron NH<sub>4</sub>OAc (10,3 g, 134 mmol) y HOAc (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el compuesto del título (2,33 g, 95%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,65 (3H, d), 5,06 (1H, m), 5,14 (2H, c), 5,94 (1H, d), 7,32 (10H, m), 7,59 (2H, d). EM(EN<sup>+</sup>): 322,2 (100%).

45

50 **C. 1-(4-Fenil-1H-imidazol- 2- il)-etilamina.** A una solución de éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (1,5 g, 4,67 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,16 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación a ta en una atmósfera de hidrógeno (68,95 Kpa (10 psi)) durante 8 h. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio el producto en bruto 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,88 g, 100%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,53 (3H, d), 4,33 (1H, c), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m). EM(EN<sup>+</sup>): 188,1 (38%).

55 **D. Isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina.** Se mezclaron 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,20 g, 1,07 mmol) y acetona (0,062 g, 1,07 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) seguido de la adición de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,34 g, 1,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio la isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en bruto (0,23 g, 100%) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,10 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,57 (3H, d), 2,86 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,69 (2H, m). EM(EN<sup>+</sup>): 230,2 (100%).

60

65 **E. Éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil]-etil)-carbámico.** A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (0,18 g, 0,6 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina (0,11 g, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,6 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,12



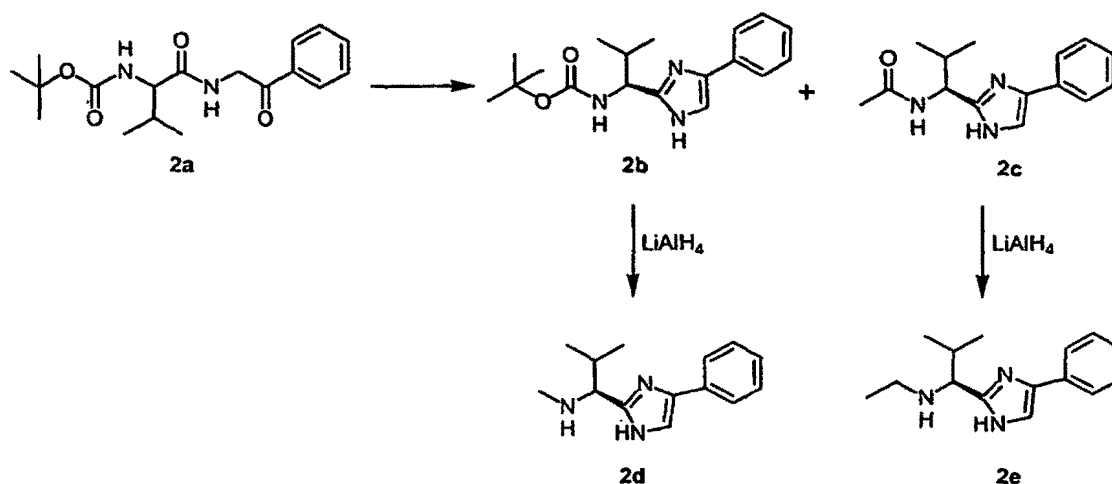
g, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), proporcionando el producto éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico (0,13 g, 50%). EM(EN<sup>+</sup>): 521,5 (100%).

**F. 2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida.**

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico (0,13 g, 0,25 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Tras la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó por CL preparativa y se liofilizó, dando la sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,042 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, EDCI<sub>3</sub>): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, c), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m). EM (EN<sup>+</sup>): 421,2 (100%).

Ejemplo 2

**Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina**



**A. Éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico.** El Compuesto **2a** se preparó de acuerdo con Ejemplo 1 usando los reactivos, materiales de partida y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

**B. Éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico.** Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto **1a** en el Compuesto **1b**, y usando los reactivos y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico, Comp. **2b**.

Posterior al tratamiento, la mezcla de producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de 4:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, después EtOAc). El procesamiento de las fracciones proporcionó 1,08 g (27%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico recuperado (Comp. **2a**), 1,89 g (50%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (Comp. **2b**), y 0,60 g de una mezcla de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (Comp. **2c**) y acetamida.

El Comp. **2c** se purificó disolviéndolo en CH<sub>3</sub>CN caliente y refrigerándolo a 0 °C. La recolección del precipitado mediante filtración por succión proporcionó 0,21 g (7%) de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida, Comp. **2c**, en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 100% @ 254 nm y 214 nm). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (2H, s a), 7,33 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,25 - 7,18 (2H, m), 4,78 (1H, s a), 2,35 (1H, m a), 2,02 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 258,3 (100) (M+1).

**C. Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina.** Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1-H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (0,095 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml)

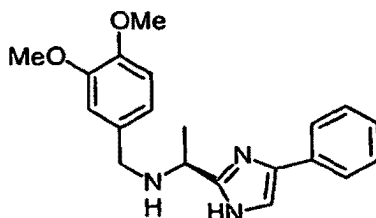
durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH<sub>4</sub> en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió por tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró mediante filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,58 g (84%) de metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 97% @ 254 nm y 214 nm). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,25 - 7,20 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,35 (3H, s), 2,06 (1H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 230,2 (100) (M+1).

D. **Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina**. Se añadió gota a gota una solución de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (0,077 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH<sub>4</sub> en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 11 h, se enfrió a ta y se interrumpió mediante tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró por filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,069 g de una mezcla 5:1 (determinada por RMN <sup>1</sup>H) de etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y el Comp. **2c** recuperado en forma de un aceite incoloro (HPLC: solapamiento de picos). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, EDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (2H, s a), 7,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26-7,17 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 2,56 (2H, dc, J = 13,0, 7,1 Hz), 2,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,97 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 244,2 (100) (M+1). Esta muestra era una cantidad suficiente para usar en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina pueden sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 3

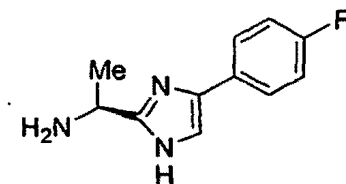
#### **(3,4-Dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina**



Una solución de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,061 g, 0,33 mmol) del Ejemplo 1 y 0,55 g (0,33 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 5 ml de metanol anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a aproximadamente 0-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La reacción se trató cuidadosamente con 0,019 g (0,49 mmol) de borohidruro sódico en una porción y se mantuvo a aproximadamente 0-10 °C durante 21 h. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M frío (30 gotas), la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. El material residual se recogió en EtOAc, produciendo una suspensión que se trató con 5 ml de NaOH acuoso 3 M frío y se agitó vigorosamente hasta que se volvió transparente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces más con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,11 g de (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 87% @ 254nm y 66% @ 214 nm). EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 338,1 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. El compuesto del título puede sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 4

#### **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina**



5

10

15

20

25

A. **Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico.** Una mezcla de acetato amónico (19,3 g, 250 mmol) y HOAc glacial (35 ml) se agitó mecánicamente y se calentó a aproximadamente 100 °C, dando una solución incolora en 5-10 min. Después de enfriar a ta, se añadió en porciones una mezcla sólida de *N*-*t*-BOC-*L*-alanina (disponible en el mercado en Aldrich) y 4-fluorofenil gloxal hidrato mientras se agitaba, dando una mezcla de color amarillo. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante aproximadamente 2 h antes de enfriarse a ta. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, después se basificó mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>OH conc. (25 ml), H<sub>2</sub>O (25 ml) y EtOAc (40 ml), y más cantidad de NH<sub>4</sub>OH conc. (50 ml) para convertir la mezcla alcalina. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de dicalite para retirar un sólido de color naranja y se lavaron con NaCl acuoso saturado. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 4,27 g de un residuo de color naranja-pardo. El residuo se disolvió en una solución de MeCN (22 ml) y DMSO (3 ml) y después se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil 10 u C18 250 x 50 mm, eluyendo con un gradiente 35:65 de MeCN:H<sub>2</sub>O. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron, dando 1,77 g del producto en forma de un polvo de color amarillo-blanco (42%; sal TFA). EM: *m/z* 306,1 (MH<sup>+</sup>).

30

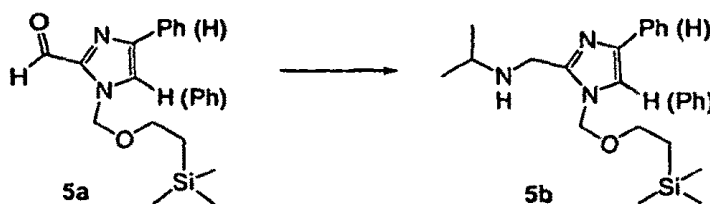
B. **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** El éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico Puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**. Tras la finalización de la desprotección con BOC, la amina resultante puede sustituirse con el Comp. **1c** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando los compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 5

35

**Isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (mezcla de regioisómeros)**

40



45

### Mezcla de regioisómeros

50

55

A. **Regioisómeros del Comp. 5a.** A una solución enfriada de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (Tet. Lett. 1986, 27(35), 4095-8) (7,70 g, 28,1 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 22,5 ml, 56,2 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de DMF (4,35 ml, 56,2 mmol). Después de agitar a -78 °C durante una hora más, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano, 1:9), dando 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,11 g, 60%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (9H, s), 2,98 (2H, t), 3,62 (2H, t), 5,83 (2H, s), 7,36 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,86 (2H, m). EM(EN<sup>+</sup>): 303,0 (42%).

60

65

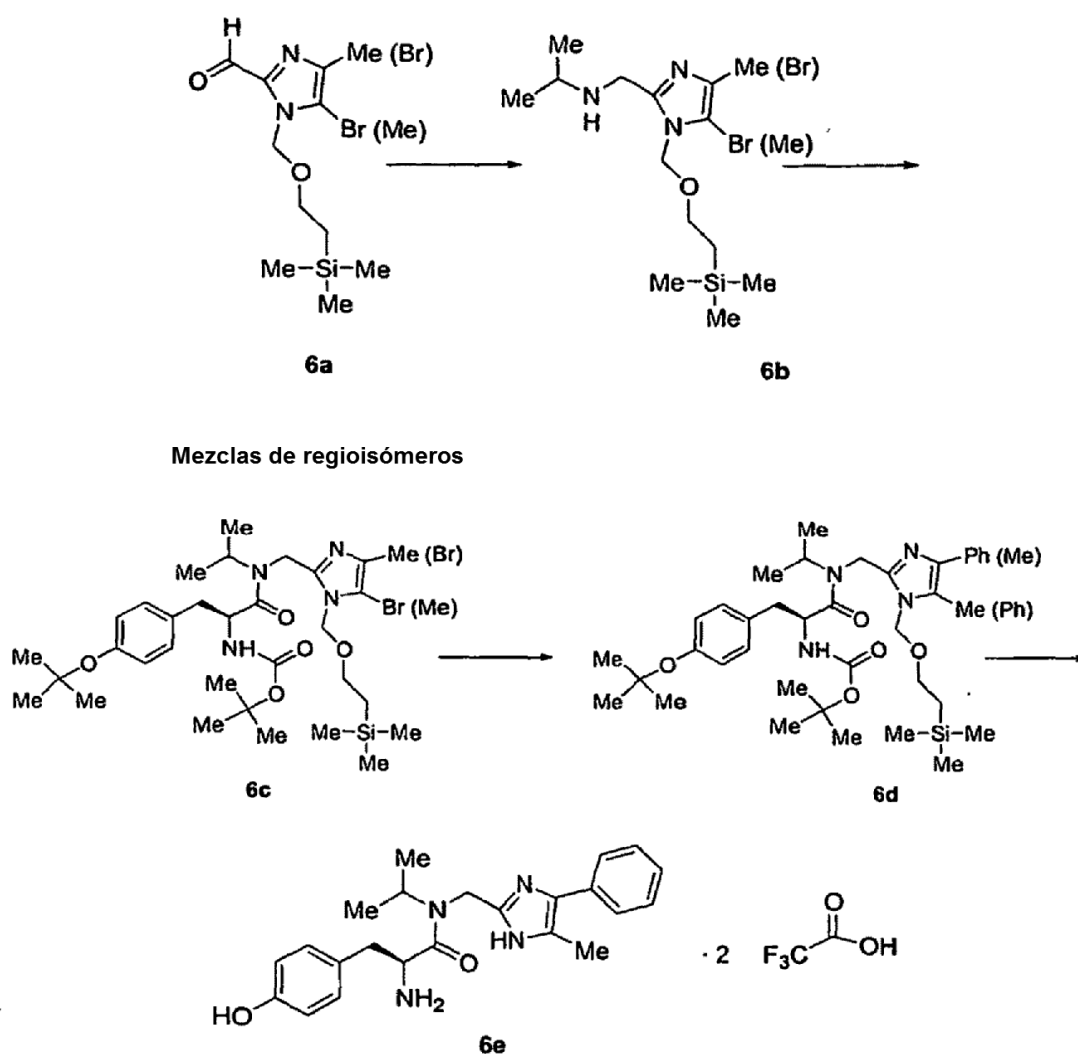
B. **Regioisómeros del Comp. 5b.** Se mezclaron isopropilamina (0,18 g, 3 mmol) y una mezcla regioisomérica de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,91 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (0,95 g, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de

NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH, 7:3), dando isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (0,70 g, 68%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,00 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,11 (6H, d), 2,89 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,94 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,76 (2H, d). EM(EN<sup>+</sup>): 346,6 (75%).

El Compuesto **5b** puede sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando los compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-H-isopropil-H-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida (1:2)



A. Regioisómeros del Comp. **6a**. Se añadió lentamente bromo (1,17 ml, 22,76 mmol) a una mezcla regioisomérica enfriada con hielo de 4(5)-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,47 g, 22,76 mmol; JOC, 1986, 51(10), 1891-4) en CHCl<sub>3</sub> (75 ml). La reacción se calentó a ta después de 1,5 h y después se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, después la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 7,46 g de material en bruto. Este material se destiló al vacío (p.e. 127-135 °C; 1 mm de Hg), produciendo 3,16 g (43%) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6a**, en forma de un líquido amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0 (s, 9H), 0,9-1,0 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,5-3,6 (t, 2H), 5,8 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

5 B. **Regioisómeros del Comp. 6b.** Se añadió isopropil amina (0,30 g, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a una solución a 5 °C de regioisómeros del Comp. **6a** (0,96 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml). Después de agitar durante 5 min, a la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico puro (1,80 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a  $t_a$  y se agitó durante 24 h. En este momento, se añadió una porción más de triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,8 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h más. Después, la reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se trató mientras se agitaba con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Después de agitar durante 15 min, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida, dando 1,20 g (T.W. 1,09 g) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6b**, en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente sin purificación adicional.

15 C. **Regioisómeros del Comp. 6c.** Se añadió cloroformiato de isobutilo puro (0,43 g, 3,15 mmol) a una solución a 0 °C que contenía ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxi-fenil)-propiónico (1,21 g, 3,6 mmol; Advanced Chem Tech), N-metilmorfolina (362  $\mu\text{l}$ , 3,3 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml). Después de agitar durante 1,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió el Comp. **6b** (1,09 g, 3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 715 mg (35%) de regioisómeros del Comp. **6c** en forma de un aceite transparente (TLC: EtOAc al 25%/hexano  $F_r = 0,3$ , homogéneo; HPLC: 100% a 254 y 214 nm, 7,51 min).

25 D. **Regioisómeros del Comp. 6d.** A los regioisómeros del Comp. **6c** (90 mg, 0,132 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se les añadió ácido fenil borónico (32,2 mg, 0,26 mmol) seguido de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (ac.) 2 M (0,53 ml, 1,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 5 min y después se añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio puro (53 mg, 0,046 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h con agitación rápida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró a través de dicalite y se concentró en una corriente de  $\text{N}_2$ . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 5%-25%/hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, produciendo 55 mg (61%) en forma de una mezcla regioisomérica del Comp. **6d**, que se usó sin purificación adicional (TLC: EtOAc al 25%/hexano  $F_r = 0,3$ ; HPLC: 100% a 254 nm; 88% a 214 nm, 6,50 min).

35 E. **Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-H-isopropil-H-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida (1:2).** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a los regioisómeros del Comp. **6d** (55 mg, 0,081 mmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, el exceso de TFA se retiró en una corriente de  $\text{N}_2$ . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa en una columna YMC C18 100 x 20 mm. Las fracciones más puras se combinaron y se liofilizaron, dando 37 mg (74%) del compuesto del título en forma de un líofilo de color blanco (TLC: 5:1 de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH  $F_r = 0,55$ , homogéneo; HPLC: 100% a 214 nm; HPLC/EM:  $m/z$  393 ( $\text{MH}^+$ )). RMN  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0,85-0,9 (d, 3H), 1,2-1,25 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,05-3,1 (t, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,55-4,6 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 2H), 6,65-6,7 (d, 2H), 6,95-7,0 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 5H).

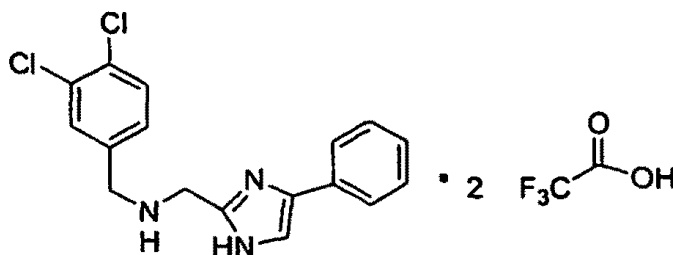
#### Ejemplo 7

#### Trifluoroacetato de (3,4-dicloro-bencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (1:2)

45

50

55



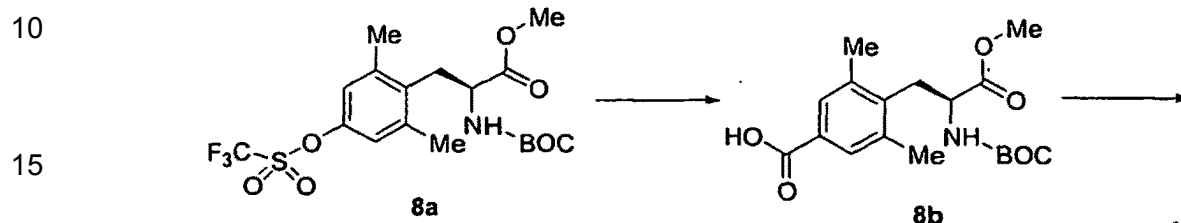
60 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 y sustituyendo 3,4-diclorobencilamina con isopropilamina, se preparó (3,4-dicloro-bencil)-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina en forma de un par de regioisómeros. Una muestra (95 mg, 0,21 mmol) de este compuesto se disolvió en TFA (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, las fracciones más puras se combinaron y se liofilizaron, produciendo el producto deseado (3,4-dicloro-bencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina en forma de un líofilo de color blanquecino.

65 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo (3,4-dicloro-bencil)-(4(5)-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina con el Comp. **1d**, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con los

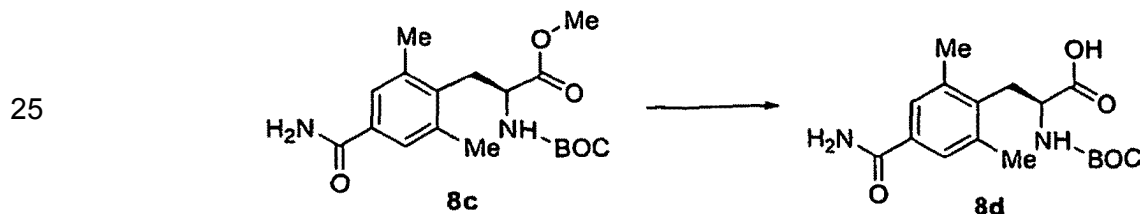
reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

### Ejemplo 8

#### 5 (S)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico



20



35

A. **(S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico.** A una solución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7,0 g, 21,6 mmol; Fuentes: Chiramer o RSP AminoAcidAnalogues) y *N*-feniltrifluorometanosulfonyl-imida (7,9 g, 22,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a ta. Tras la finalización, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una noche. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexano: 3:7), dando el producto deseado (9,74 g, 99%) en forma de un aceite transparente; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s); EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)+.

40

B. **(S)-Ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)-3,5-dimetilbenzoico.** A una suspensión de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico (9,68 g, 21,3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,1 g, 0,102 mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,48 g, 2,13 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,56 g, 4,47 mmol) en DMF (48 ml) se burbujeó en CO gaseoso durante 15 min. La mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h con un globo de CO. La mezcla fría se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado un residuo. El residuo se recristalizó en EtOAc-hexanos, proporcionando el producto deseado (7,05 g, 94%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, *J* = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (2H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 251,9 (100) (M-Boc)+.

45

50

C. **(S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)propiónico.** A una solución en agitación de (S)-ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)-3,5-dimetilbenzoico (3,00 g, 8,54 mmol), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmol) y HOBt (1,74 g, 12,8 mmol) en DMF (36 ml) se le añadieron DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (0,92 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min antes de repartirse entre la solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el producto. (3,00 g, 100%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

55

60

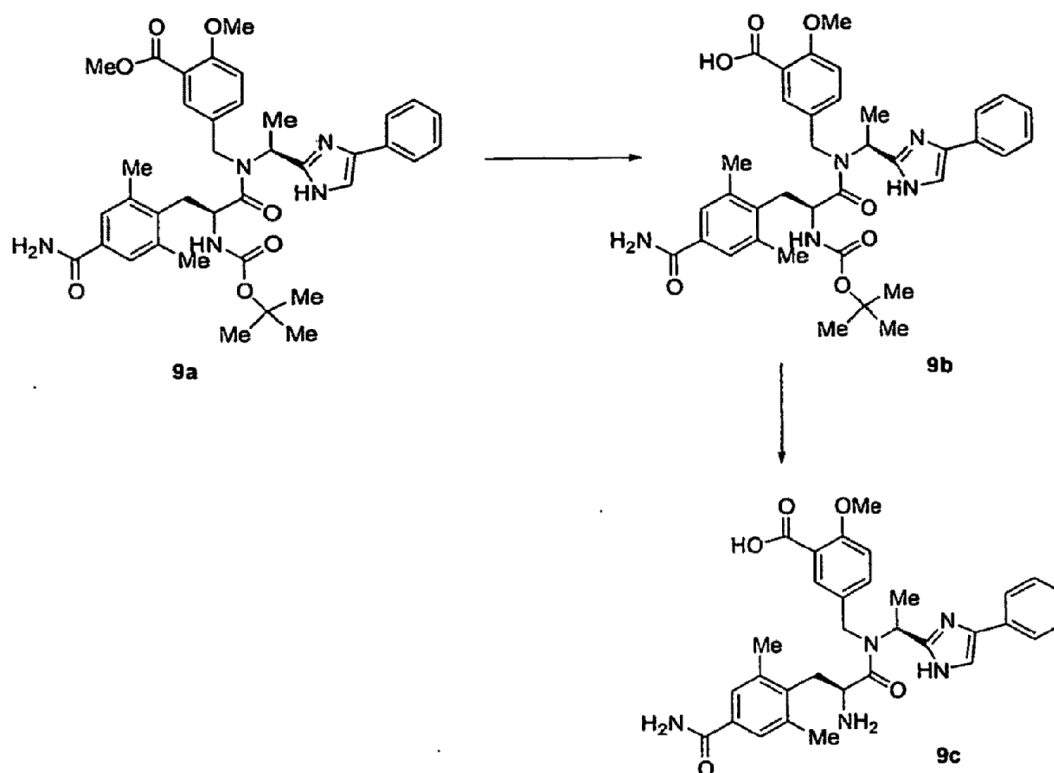
D. **(S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propiónico.** A una solución enfriada con hielo de éster metílico de la Etapa C (2,99 g, 8,54 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución

65

acuosa de LiOH (1 N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Tras el consumo de los materiales de partida, los disolventes orgánicos se retiraron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una noche. La filtración y la evaporación a sequedad condujeron al ácido del título, (S)-ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico (2,51 g, 87%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, J = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

### Ejemplo 9

**Ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico**



A. **Éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo éster metílico del ácido 5-formil-2-metoxi-benzoico (documento WO 02/22612) con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

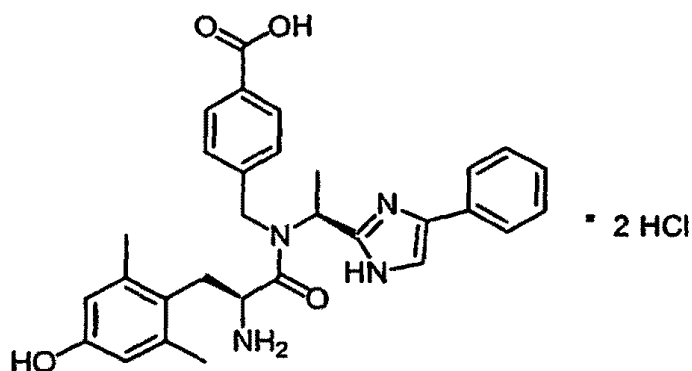
B. **Éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1d en el Comp. 1e, sustituyendo éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico con el Comp. 1d y sustituyendo el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propionico del Ejemplo 8 con el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el Comp. 9a.

C. **Ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico.** Se disolvió éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico en un sistema de disolvente mixto enfriado con hielo (0-10 °C) de THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió gota a gota una suspensión LiOH·H<sub>2</sub>O/agua (2,48 M; 3,77 ml), después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y la solución básica se neutralizó con ácido cítrico 2 N hasta que se volvió ligeramente ácida. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar los materiales volátiles, tiempo después del cual la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 2,26 g (146% del valor teórico) de un sólido de color blanco amarillento pálido. Este material en bruto se disolvió en una solución al 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adsorbió sobre 30 g de sílice. El material adsorbido se dividió

y se sometió a cromatografía en una columna de fase normal ISCO en dos realizaciones, usando una columna de 40 g Redi-Sep para ambas realizaciones. El sistema de disolvente era de un sistema de gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como se indica a continuación: Inicial CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100%, al 98%-92% durante 40 min; al 90% durante 12 min, y después al 88% durante 13 min. El producto deseado se eluyó limpiamente entre 44-61 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, produciendo 1,74 g (113% del valor teórico) de ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico, Comp. **9b**, en forma de un sólido de color blanco.

D. **Ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico.** Una porción del Comp. **9b** (0,27 g, 0,41 mmol) se disolvió en EtOAc (39 ml)/THF (5 ml), se filtró y se trató posteriormente con HCl gaseoso durante 15 min. Después de la finalización de la adición de HCl, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se formó un precipitado sólido. Después de 5 h, la reacción apareció completa al >97% por LC (@ 214 nm; 2,56 min.). La agitación continuó durante 3 d, después el producto sólido recogió y se aclaró con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido resultante se secó a alto vacío a reflujo con tolueno durante 2,5 h, produciendo 0,19 g (71%) del Comp. **9c** deseado en forma de una sal di-HCl sólida de color blanco.

#### Ejemplo 10



A. **Éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo el éster metílico del ácido 4-formil-benzoico con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

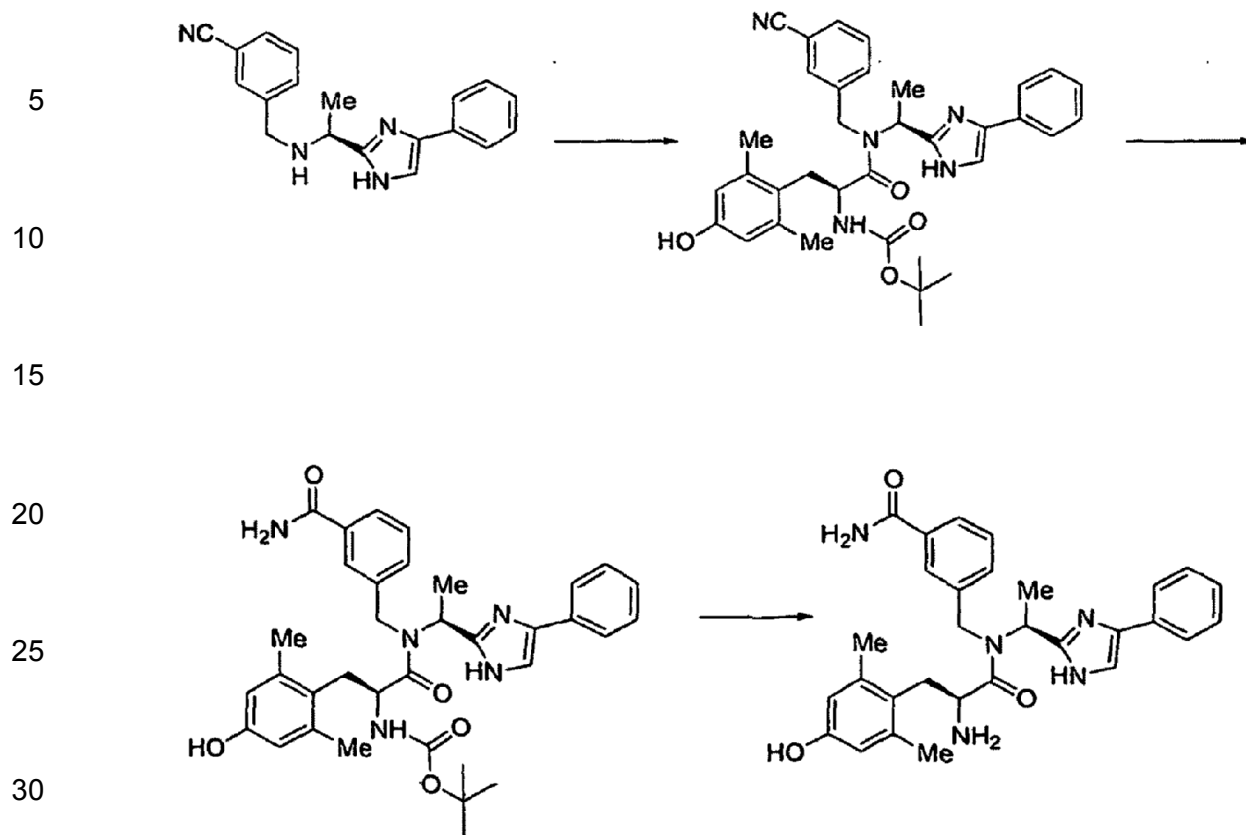
B. **Éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Se sustituyó el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y se elaboró de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar el producto.

C. **Ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Una solución de éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico (sal TFA), (0,043 g, 0,067 mmol) en 5 ml de THF se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa fría (5-10 °C) 3 M de LiOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M enfriado (5-10 °C) (7,5 ml) para neutralizar la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. La suspensión acuosa resultante se extrajo siete veces con EtOAc. Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,030 g de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico en forma de un polvo de color blanco. El material se recogió en EtOH y se trató con HCl 1 M en Et<sub>2</sub>O. La solución se concentró y el residuo se trituró con CH<sub>3</sub>CN. Una muestra de 0,021 g (53%) de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico se recogió en forma de su sal HCl. EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 513,2 (100) (M+1).

#### Ejemplo 11

**3-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzamida**





35 A. **3-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzonitrilo**. Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo 3-formil-benzonitrilo con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó el producto.

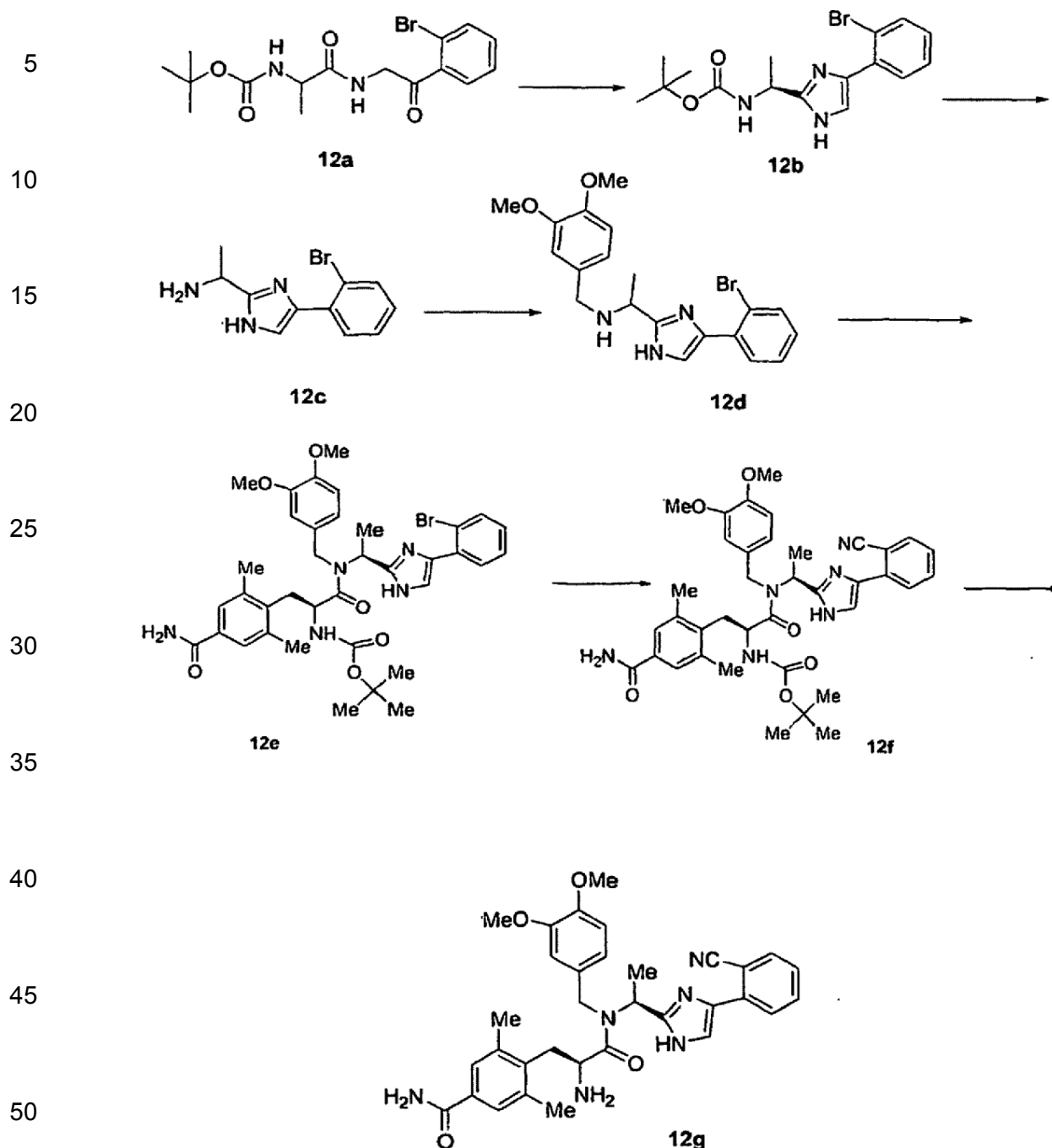
40 B. **Éster terc-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico**. Se sustituyó 3-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzonitrilo con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y se elaboró de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar el producto.

45 C. **Éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico**. Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,070 g, 0,12 mmol) en 3 ml de EtOH se trató con 1,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30% seguido inmediatamente de 0,1 ml de una solución acuosa 6 M de NaOH. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h y se inactivó vertiéndola en agua enfriada (5-10 °C). La solución acuosa se extrajo cinco veces con Et<sub>2</sub>O y los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,051 g de éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico en forma de un residuo incoloro (HPLC: 84% @ 254 nm y 77% @ 214 nm). EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 612,5 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 D. **3-((2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil]-benzamida**. El éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, proporcionando el compuesto del título.

#### Ejemplo 12

60 **4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida**



55 A. **Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(2-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-carbámico.** El Compuesto **2a** se preparó de acuerdo con Ejemplo 1 usando los reactivos, materiales de partida y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

60 B. **Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico.** Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto **1a** en el Compuesto **1b**, y usando los reactivos y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el Comp. **12b**.

65 C. **1-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** Usando el procedimiento que se ha descrito para la conversión del Comp. **1e** en **1f**, se preparó el Compuesto **12c**.

D. **Éster terc-butílico del ácido [1-{{1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}}-(3,4-dimetoxi-bencil)-**

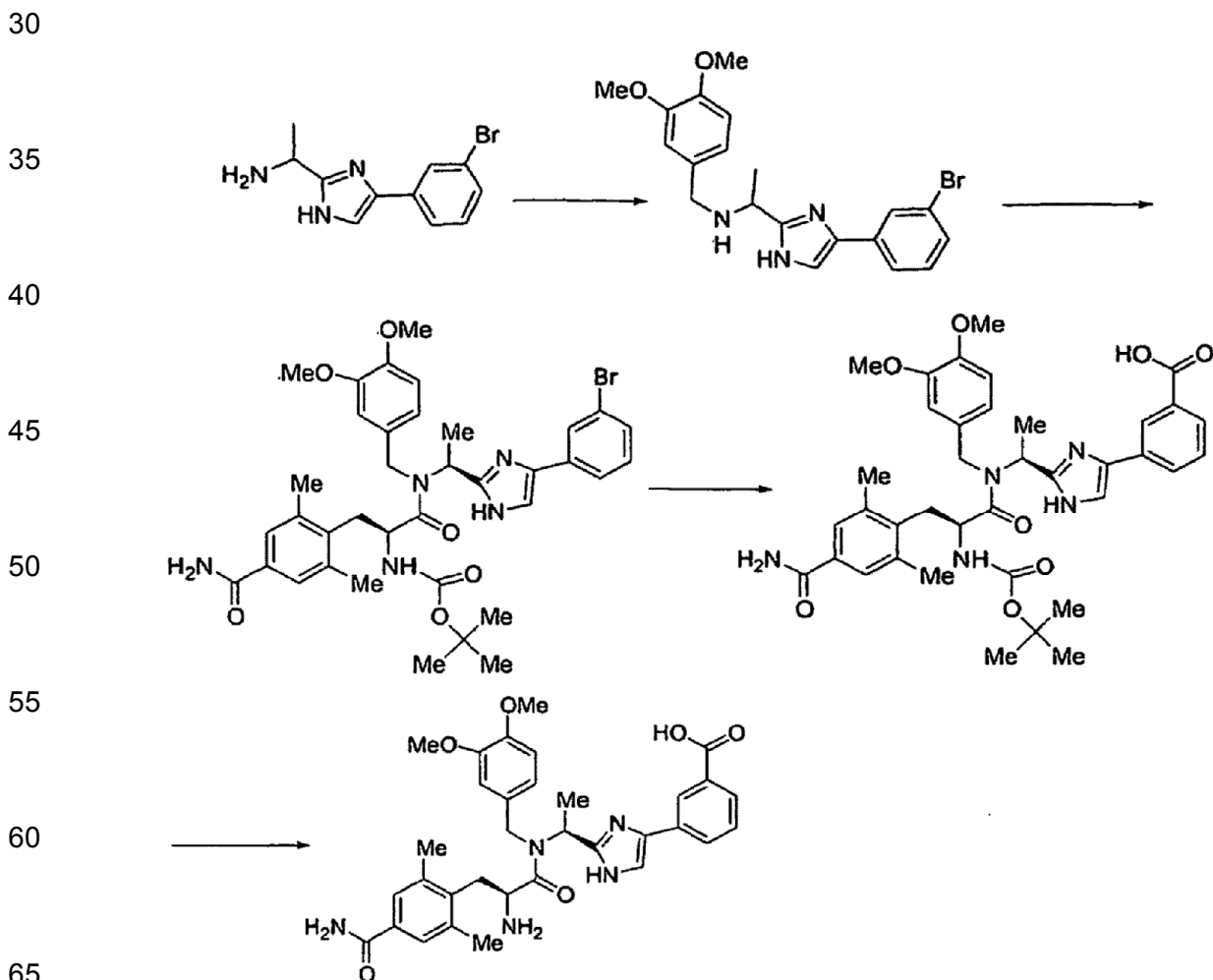
**carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa D, y sustituyendo 1-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil-amina, se preparó el producto.

5 E. **Éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil]-carbámico.** A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (294 mg; 0,4 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió  $Zn(CN)_2$  (28 mg; 0,24 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min, después se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  puro (92 mg; 0,08 mmol) y el sistema se calentó inmediatamente a 100 °C. Después de calentar durante 6 h, la reacción se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Las fracciones de interés se combinaron, se basificaron con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando 146 mg (54%) de éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil]-carbámico deseado (HPLC: 96% @ 254 nm y 97% @ 214 nm). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 F. **4-{2-Amino-2-[[1-[4-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida.** El éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil]-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1e en el Comp. 1f, dando el compuesto del título.

### 25 Ejemplo 13

**Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico**



A. **1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, y los materiales de partida y reactivos sustituidos de forma apropiada, se preparó 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.

5 B. **{1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina-**. Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, y sustituyendo 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina, se preparó el producto.

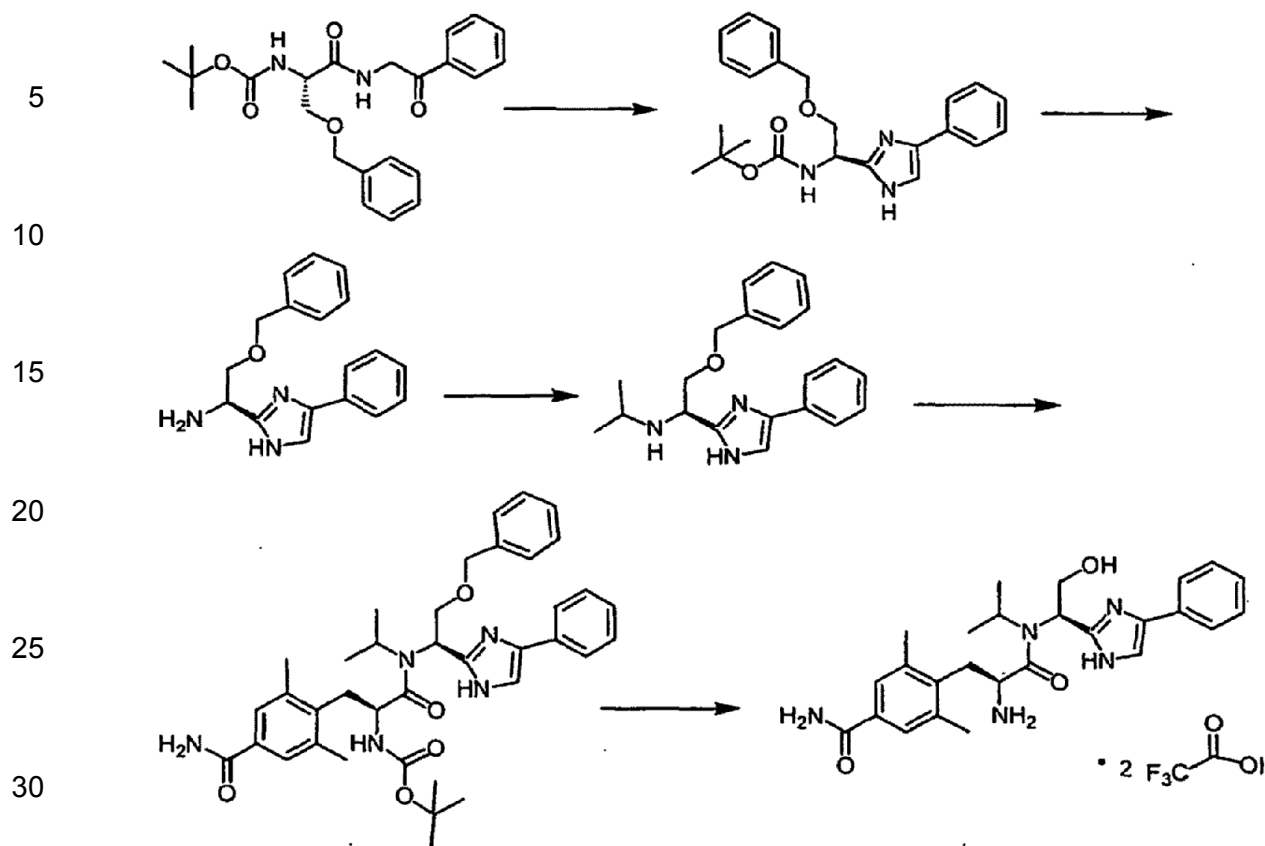
10 C. **Éster terc-butílico del ácido [1-{{1-[4-3-bromo-fenil]-1H-imidazol-2-il}-etil}-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** en el Comp. **1e**, sustituyendo {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina con el Comp. **1d** y sustituyendo ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-propiónico, se preparó el producto.

15 D. **Ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico.** A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-{{1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (290 mg; 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (262 mg; 1,9 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. En este momento, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (8,9 mg; 0,04 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg; 0,083 mmol). Después, se burbujeó monóxido de carbono a través de la mezcla resultante durante 10 min a ta, la reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y después se separó. Después, la fase acuosa se lavó con una segunda porción de EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó a pH 5 con ácido cítrico 2 N y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4 x). Estos últimos extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el producto en bruto (HPLC: 87% a 254 nm).

20 E. **Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico.** El ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, dando el compuesto del título.

35 Ejemplo 14

**4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-etil)-3,5-dimetil-benzamida**



35 A. **Éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico].** El producto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y sustituyendo N- $\alpha$ -BOC-L-serina bencil éster con N- $\alpha$ -CBZ-L-alanina.

40 B. **Éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico].** Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1a** en el Comp. **1b**, el éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico se convirtió en el producto.

45 C. **[2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)amina.** El éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, dando el producto.

50 D. **[2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-amina.** Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1c** en el Comp. **1d**, se convirtió [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)amina en el producto.

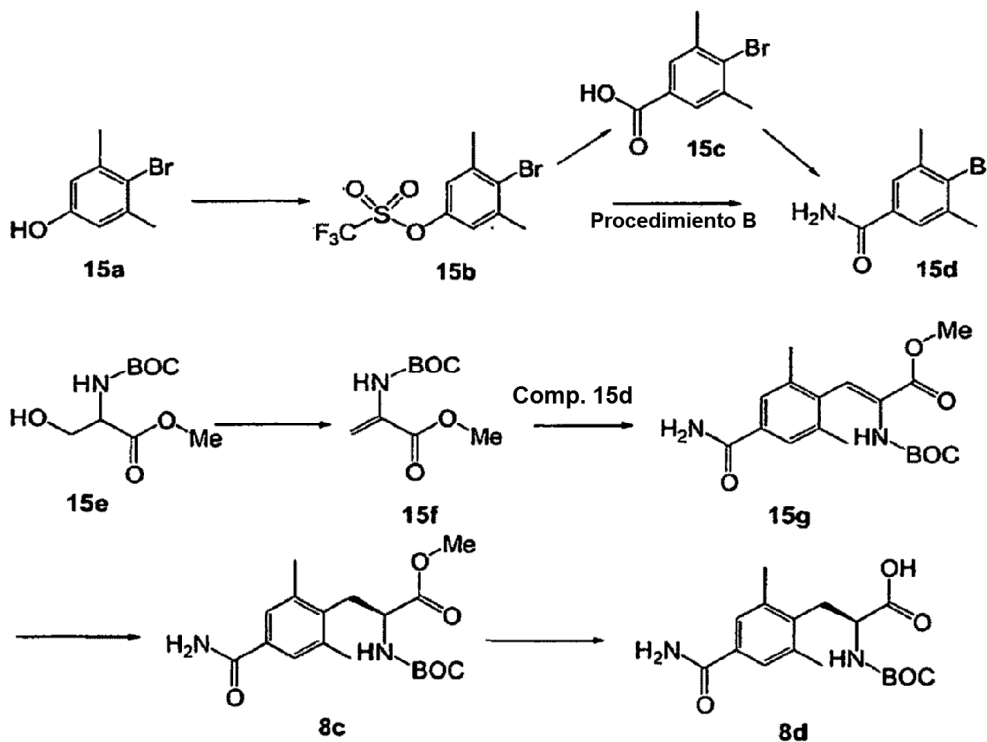
55 E. **Éster terc-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** en el Comp. **1e**, sustituyendo [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropilamina con Comp. **1d** y sustituyendo ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el producto.

60 F. **4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-etil]-3,5-dimetil-Benzamida (sal TFA).** Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,287 g, 0,439 mmol) en cloroformo (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 0,62 ml (4,4 mmol) de yodotrimetilsilano. La reacción, que se enturbió inmediatamente, se calentó lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 16 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo a 5-10 °C y se trató con 100 ml de MeOH. La mezcla inactivada se agitó a 5-10 °C durante 30 min, se retiró del baño de hielo, se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío, obteniendo 0,488 g de un residuo de color naranja que se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Las fracciones de interés se combinaron y la muestra se liofilizó, proporcionando 0,150 g (59%) de 4-(2-amino-2-[[2-

hidroxi-1-(4- fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropilcarbamoil)-etil)-3,5-dimetil-benzamida (sal TFA) en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 99% @ 254 nm y 100% @ 214 nm). EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 464,1 (100) (M+1).

### Ejemplo 15

#### (S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



A. **4-bromo-3,5-dimetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico.** A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmol). Después de la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, HCl 2 N (2 x) y salmuera y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación a sequedad proporcionaron el Compuesto **15b** (5,30 g, 95%) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

B. **Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico.** A una solución del Compuesto **15b** (6,57 g, 19,7 mmol) en DMF (65 ml) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,1 g, 94,7 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,44 g, 1,97 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmol). La mezcla resultante se burbujeó en CO gaseoso durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un globo de CO(g). La mezcla enfriada se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 6 N acuoso, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado el Compuesto **15c** en bruto en forma de un residuo de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. **4-Bromo-3,5-dimetil-benzamida.** A una suspensión del Compuesto **15c** en DCM (40 ml) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (3,1 ml, 42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras la retirada del disolvente por evaporación, el residuo se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió hidróxido de amonio (NH<sub>3</sub> al 28% en agua, 2,8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc y la porción orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (2,90 g, al 65% en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 2,45 (6H, s), 5,94 (1H, s a), 6,71 (1H, s a), 7,57 (2H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 228,0 (100%) (M+1).

**Método B:** Una mezcla del Compuesto **15b** (3,33 g, 10 mmol), PdCl<sub>2</sub> (0,053 g, 0,3 mmol), hexametildisilazano (HMDS, 8,4 ml, 40 mmol) y dppp (0,12 g, 0,3 mmol) se burbujeó con CO gaseoso durante 5 min y después se agitó en un globo de CO a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH (5 ml). La

mezcla se agitó durante 10 min, se diluyó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N (200 ml) y después se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del filtrado resultante dio un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (1,60 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco.

**D. Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminoacrilico.** A una suspensión de *N*-Boc-serina metil éster (Comp. **15e**, 2,19 g, 10 mmol) y EDC (2,01 g, 10,5 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió CuCl (1,04 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Tras la retirada del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:4 de EtOAc:hexano), dando el Compuesto **15e** (1,90 g, 94%) en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 6,16 (1H, s), 7,02 (1H, s).

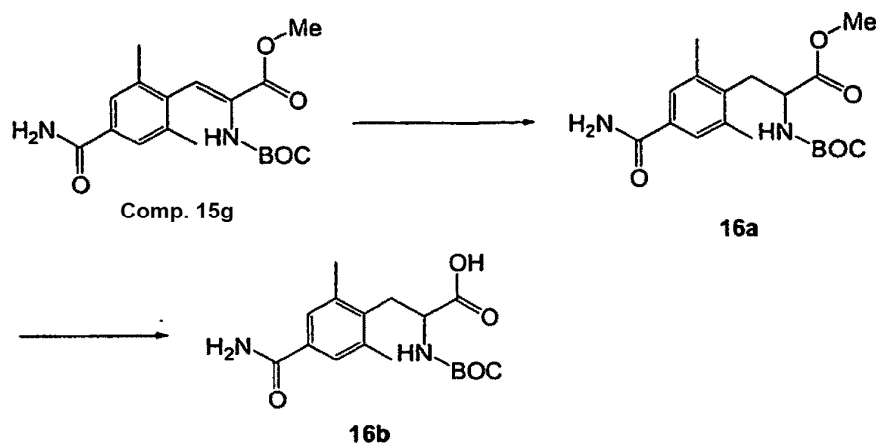
**E. (Z)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)acrilico.** Un matraz cargado con el Compuesto **15d** (0,46 g, 2,0 mmol), Compuesto **15f** (0,80 g, 4,0 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,098 g, 0,32 mmol), DMF (8 ml) se purgó 3 veces con N<sub>2</sub> (g). Después de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,074 g, 0,08 mmol) y TEA (0,31 ml, 2,2 mol), la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. En este momento, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró, dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano a EtOAc únicamente), dando el Compuesto **15g** (0,40 g, 57%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,36 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,56 (2H, s); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6; EM (EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 349,1 (38%) (M+1).

**F. (S)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto **15g** (0,56 g, 1,6 mmol) en MeOH desgasificado (80 ml) se le añadió [Rh(cod)(*R,R*-D)PAMP]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> en una corriente de argón. El reactor se cerró herméticamente, se lavó abundantemente con H<sub>2</sub>, se agitó a 60 °C en 6498,76 kPa (1000 psi) de H<sub>2</sub> durante 14 d. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano), proporcionando el Compuesto **8c** (0,54 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. e.e.: >99%; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

**G. (S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A una solución enfriada en hielo del Compuesto **8c** (0,22 g, 0,63 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 3,5 ml) y se agitó a 0 °C. Tras la finalización de la reacción, la reacción se concentró y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N acuoso enfriado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante una noche. La filtración y la evaporación del filtrado a sequedad condujeron al Compuesto **8d** (0,20 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, *J* = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN<sup>+</sup>) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

#### Ejemplo 16

#### Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico racémico



5 A. **Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propiónico racémico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto 15 g (0,68 g, 1,95 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió Pd al 10%-C (0,5 g). El reactor se conectó a un hidrogenador y se agitó en una atmósfera de 351,63 kPa (51 psi) de H<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a sequedad, dando el Compuesto **16a** (0,676 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. El espectro de RMN <sup>1</sup>H era idéntico al de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, el Compuesto **8c**.

10 B. **Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico.** Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 15, para la preparación de (S)-ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, se preparó el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico, Compuesto **16b**.

15 Usando los procedimientos de los Ejemplos anteriores y los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica, pueden prepararse otros compuestos de la presente invención, incluyendo pero sin limitación:

Tabla VI. Datos de Espectros de Masas para los Compuestos Seleccionados

|    | Comp. | PM Teórico | PM Medido (MH <sup>+</sup> ) |
|----|-------|------------|------------------------------|
|    | 1     | 538        | 539                          |
|    | 2     | 520        | 521                          |
|    | 3     | 573        | 574                          |
| 25 | 4     | 541        | 542                          |
|    | 5     | 527        | 528                          |
|    | 6     | 555        | 556                          |
|    | 7     | 569        | 570                          |
|    | 8     | 593        | 594                          |
|    | 9     | 553        | 554                          |
| 30 | 10    | 603        | 604                          |
|    | 11    | 589        | 590                          |
|    | 12    | 587,2      | 588,3                        |
|    | 13    | 589,3      | 590,2                        |
| 35 | 14    | 569,3      | 570,2                        |
|    | 15    | 500,2      | 499,2                        |
|    | 16    | 475,3      | 476,1                        |
|    | 17    | 583,28     | 584,5                        |
|    | 18    | 569,26     | 570,2                        |
| 40 | 19    | 633,2      | 634,0                        |
|    | 20    | 599,3      | 600,2                        |
|    | 21    | 634,3      | 635,2                        |
|    | 22    | 634,3      | 635,2                        |
|    | 23    | 598,3      | 599,2                        |
| 45 | 24    | 580,3      | 581,1                        |
|    | 25    | 471,26     | 472,4                        |
|    | 26    | 633,2      | 634,0                        |
|    | 27    | 580,3      | 581,1                        |
|    | 28    | 598,3      | 599,2                        |
| 50 | 29    | 599,3      | 600,0                        |
|    | 30    | 680,3      | 681,2                        |
|    | 31    | 512,2      | 513                          |
|    | 32    | 498,3      | 499,1                        |
|    | 33    | 498,3      | 499,1                        |
| 55 | 34    | 528,3      | 529,2                        |
|    | 35    | 514,3      | 515,1                        |
|    | 36    | 462,26     | 463,4                        |
|    | 37    | 482,23     | 483,4                        |
|    | 38    | 446,27     | 447,5                        |
| 60 | 39    | 450,26     | 451,5                        |
|    | 40    | 530,3      | 531,2                        |
|    | 41    | 445,3      | 446,1                        |
|    | 42    | 563,3      | 564,2                        |
|    | 43    | 504,23     | 505,3                        |
| 65 | 44    | 504,23     | 505,3                        |



| (cont.) |              |                   |                        |
|---------|--------------|-------------------|------------------------|
|         | <b>Comp.</b> | <b>PM Teórico</b> | <b>PM Medido (MH*)</b> |
| 5       | <b>48</b>    | 512,2             | 513,2                  |
|         | <b>49</b>    | 540,2             | 541                    |
|         | <b>50</b>    | 539,25            | 540,2                  |
| 10      | <b>51</b>    | 553,3             | 554,1                  |
|         | <b>52</b>    | 526,3             | 527,1                  |
|         | <b>53</b>    | 609,3             | 610,2                  |
|         | <b>54</b>    | 458,2             | 459                    |
|         | <b>55</b>    | 458,2             | 459                    |
| 15      | <b>56</b>    | 474,3             | 475,2                  |
|         | <b>57</b>    | 469,25            | 470,1                  |
|         | <b>58</b>    | 543,2             | 544,3                  |
|         | <b>59</b>    | 513,3             | 514,2                  |
|         | <b>60</b>    | 445,3             | 446,2                  |
| 20      | <b>61</b>    | 456,2             | 457,1                  |
|         | <b>62</b>    | 498,2             | 499,1                  |
|         | <b>63</b>    | 436,3             | 437,1                  |
|         | <b>64</b>    | 601,3             | 602,2                  |
|         | <b>65</b>    | 422,1             | 423,1                  |
| 25      | <b>66</b>    | 463,3             | 464,5                  |
|         | <b>67</b>    | 491,3             | 492,1                  |
|         | <b>68</b>    | 436,3             | 437,1                  |
|         | <b>69</b>    | 463,3             | 464,1                  |
|         | <b>70</b>    | 454,2             | 455,0                  |
|         | <b>71</b>    | 456,2             | 457,0                  |
| 30      | <b>72</b>    | 498,2             | 499,1                  |
|         | <b>73</b>    | 463,3             | 464,2                  |
|         | <b>74</b>    | 577,3             | 578,6                  |
|         | <b>75</b>    | 555,3             | 555,8                  |
|         | <b>76</b>    | 513,3             | 514,2                  |
| 35      | <b>77</b>    | 525,3             | 526,3                  |
|         | <b>78</b>    | 497,3             | 498,3                  |
|         | <b>79</b>    | 525,3             | 526,2                  |
|         | <b>80</b>    | 512,2             | 513,2                  |
| 40      | <b>81</b>    | 484,2             | 485,4                  |
|         | <b>82</b>    | 438,24            | 439,2                  |
|         | <b>83</b>    | 486,24            | 487,5                  |
|         | <b>84</b>    | 438,24            | 439,0                  |
|         | <b>85</b>    | 463,3             | 464,2                  |
|         | <b>86</b>    | 433,2             | 434,2                  |
| 45      | <b>87</b>    | 522,2             | 523                    |
|         | <b>88</b>    | 526,3             | 527,4                  |
|         | <b>89</b>    | 526,3             | 527,4                  |
|         | <b>90</b>    | 511,3             | 512,4                  |
| 50      | <b>91</b>    | 493,2             | 494,4                  |
|         | <b>92</b>    | 469,2             | 470,2                  |
|         | <b>93</b>    | 469,2             | 470,4                  |
|         | <b>94</b>    | 495,3             | 496,2                  |
|         | <b>95</b>    | 495,3             | 496,2                  |
|         | <b>96</b>    | 498,3             | 499,2                  |
| 55      | <b>97</b>    | 536,2             | 537,2                  |
|         | <b>98</b>    | 560,3             | 561,2                  |
|         | <b>99</b>    | 518,3             | 519,2                  |
|         | <b>100</b>   | 518,3             | 519,2                  |
| 60      | <b>101</b>   | 546,2             | 547,2                  |
|         | <b>102</b>   | 528,3             | 529,2                  |
|         | <b>103</b>   | 536,2             | 537,2                  |
|         | <b>104</b>   | 510,3             | 511,2                  |
|         | <b>105</b>   | 544,3             | 545,3                  |

ES 2 428 008 T3

(cont.)

|    | <b>Comp.</b> | <b>PM Teórico</b> | <b>PM Medido (MH<sup>+</sup>)</b> |
|----|--------------|-------------------|-----------------------------------|
| 5  | 106          | 496,3             | 497,2                             |
|    | 107          | 481,3             | 482,3                             |
|    | 108          | 523,3             | 524,8                             |
|    | 109          | 509,3             | 510,4                             |
|    | 110          | 509,3             | 510,3                             |
| 10 | 111          | 509,3             | 510                               |
|    | 112          | 509,3             | 510                               |
|    | 113          | 495,3             | 496,4                             |
|    | 114          | 495,3             | 496,1                             |
|    | 115          | 496,28            | 497,4                             |
| 15 | 115          | 496,28            | 497,4                             |
|    | 116          | 438,24            | 439,4                             |
|    | 117          | 438,24            | 439,4                             |
|    | 118          | 436,2             | 437,3                             |
|    | 119          | 394,2             | 395,2                             |
| 20 | 120          | 525,3             | 526,2                             |
|    | 121          | 539,3             | 540,3                             |
|    | 122          | 521,3             | 522,3                             |
|    | 123          | 464               | 465                               |
|    | 124          | 421               | 422                               |
| 25 | 125          | 450,26            | 451,5                             |
|    | 126          | 456,23            | 457,3                             |
|    | 127          | 487,3             | 488,5                             |
|    | 128          | 487,3             | 488,6                             |
|    | 129          | 422,2             | 423,3                             |
| 30 | 130          | 450               | 451                               |
|    | 131          | 422,2             | 423,3                             |
|    | 132          | 394,2             | 395,2                             |
|    | 133          | 464,2             | 465,3                             |
|    | 134          | 496,3             | 497,4                             |
| 35 | 135          | 450,26            | 451,37                            |
|    | 136          | 495,3             | 496,4                             |
|    | 137          | 447,3             | 448,4                             |
|    | 138          | 526,3             | 527,4                             |
|    | 139          | 653,4             | 654,5                             |
| 40 | 140          | 462,3             | 463,4                             |
|    | 141          | 488,17            | 489,16                            |
|    | 142          | 450,26            | 451,40                            |
|    | 143          | 447,3             | 448,4                             |
|    | 144          | 419,2             | 420,3                             |
| 45 | 145          | 496,28            | 497,32                            |
|    | 146          | 426,21            | 427,39                            |
|    | 147          | 454,21            | 455,22                            |
|    | 148          | 477,3             | 478                               |
|    | 149          | 488,2             | 489                               |
| 50 | 150          | □□□□□□□           | 471                               |
|    | 151          | 488,2             | 489                               |
|    | 152          | 398,2             | 399                               |
|    | 153          | 393               | 394                               |
|    | 154          | 392               | 393                               |
| 55 | 155          | 454,21            | 455,21                            |
|    | 156          | 470,27            | 471,36                            |
|    | 157          | 477,2             | 478,4                             |
|    | 158          | 468,2             | 469,4                             |
|    | 159          | 496,3             | 497,4                             |
| 60 | 160          | 429,2             | 430,4                             |
|    | 161          | 420,2             | 421,4                             |
|    | 162          | 448,3             | 449,4                             |

ES 2 428 008 T3

(cont.)

|    | <b>Comp.</b> | <b>PM Teórico</b> | <b>PM Medido (MH<sup>+</sup>)</b> |
|----|--------------|-------------------|-----------------------------------|
| 5  | 163          | 438,24            | 439,1                             |
|    | 164          | 556,23            | 557,1                             |
|    | 165          | 434,27            | 435,1                             |
|    | 166          | 420,25            | 421,1                             |
|    | 167          | 449,3             | 450,2                             |
| 10 | 168          | 433,3             | 434,2                             |
|    | 169          | 415,2             | 416,2                             |
|    | 170          | 434,3             | 435,3                             |
|    | 171          | 392,2             | 393,3                             |
|    | 172          | 497,2             | 498,3                             |
| 15 | 173          | 479,2             | 480,3                             |
|    | 174          | 434,3             | 435,3                             |
|    | 175          | 484,2             | 485,2                             |
|    | 176          | 420,2             | 421,4                             |
|    | 177          | 454,2             | 455,3                             |
| 20 | 178          | 433,3             | 434,1                             |
|    | 179          | 489,3             | 490,1                             |
|    | 180          | 489,3             | 489,9                             |
|    | 181          | 447,3             | 448,1                             |
|    | 182          | 447,3             | 448,3                             |
| 25 | 183          | 433,3             | 434,2                             |
|    | 184          | 433,3             | 434,2                             |
|    | 185          | 405,2             | 406,2                             |
|    | 186          | 387,2             | 388,2                             |
|    | 187          | 406,2             | 407,2                             |
| 30 | 188          | 378,2             | 379,2                             |
|    | 189          | 427,2             | 428                               |
|    | 190          | 446,3             | 447,4                             |
|    | 191          | 418,2             | 419,4                             |
|    | 192          | 418,2             | 419,3                             |
| 35 | 193          | 390,2             | 391,3                             |
|    | 194          | 406,2             | 407,5                             |
|    | 195          | 378,2             | 379,3                             |
|    | 196          | 419,2             | 420,4                             |
|    | 197          | 433,3             | 434,1                             |
| 40 | 198          | 350,2             | 351,1                             |
|    | 199          | 378,2             | 379,2                             |
|    | 202          | 391,2             | 392                               |
|    | 203          | 391,2             | 391,9                             |
|    | 204          | 378,2             | 379                               |
| 45 | 205          | 406,2             | 407                               |
|    | 206          | 392,2             | 393,3                             |
|    | 207          | 392,2             | 393,2                             |
|    | 208          | 378,2             | 379,3                             |
|    | 209          | 378,2             | 379,2                             |
| 50 | 210          | 364,2             | 365,2                             |
|    | 211          | 364,2             | 365,2                             |
|    | 212          | 350,2             | 351,2                             |
|    | 213          | 350,2             | 351,1                             |
|    | 214          | 378,2             | 379,1                             |
| 55 | 215          | 378,2             | 379,1                             |
|    | 216          | 406,2             | 407,2                             |
|    | 217          | 406,2             | 407,1                             |
|    | 218          | 468,3             | 469,4                             |
|    | 219          | 440,2             | 441,3                             |
| 60 | 220          | 468,3             | 469,4                             |
|    | 221          | 440,2             | 441,2                             |
|    | 222          | 392,2             | 393,2                             |
|    | 223          | 420,3             | 421,2                             |
|    | 224          | 420,3             | 421,1                             |
| 65 | 225          | 392,2             | 393,2                             |
|    | 226          | 539               | 540                               |

ES 2 428 008 T3

(cont.)

|    | <b>Comp.</b> | <b>PM Teórico</b> | <b>PM Medido (MH<sup>+</sup>)</b> |
|----|--------------|-------------------|-----------------------------------|
| 5  | 227          | 539               | 540                               |
|    | 228          | 587               | 588                               |
|    | 229          | 633               | 634                               |
|    | 230          | 599,3             | 599,8                             |
|    | 231          | 512,2             | 513,2                             |
| 10 | 239          | 617,2             | 618,2                             |
|    | 242          | 563,3             | 564,2                             |
|    | 246          | 519,3             | 520,0                             |
|    | 247          | 548,3             | 549,2                             |
|    | 248          | 552,2             | 553,2                             |
| 15 | 249          | 536,2             | 537,0                             |
|    | 250          | 526,3             | 527,2                             |
|    | 251          | 512,3             | 513,2                             |
|    | 252          | 554,3             | 555,3                             |
|    | 253          | 540,2             | 541,2                             |
| 20 | 254          | 540,2             | 541,2                             |
|    | 255          | 554,3             | 555,3                             |
|    | 256          | 529,2             | 530,2                             |
|    | 257          | 543,2             | 543,9                             |
|    | 260          | 542,2             | 543,2                             |
| 25 | 261          | 514,2             | 515,1                             |
|    | 262          | 528,2             | 529,1                             |
|    | 266          | 512,2             | 513,2                             |
|    | 267          | 535,2             | 536,0                             |
|    | 268          | 556,3             | 557,2                             |
| 30 | 269          | 525,2             | 526,0                             |
|    | 270          | 511,2             | 512,2                             |
|    | 271          | 539,2             | 540,2                             |
|    | 272          | 525,2             | 526,0                             |
|    | 273          | 541,2             | 542,4                             |
| 35 | 274          | 618,3             | 619,2                             |
|    | 275          | 589,2             | 590,2                             |
|    | 276          | 559,2             | 560,2                             |
|    | 277          | 559,2             | 560,2                             |
|    | 278          | 617,2             | 618,2                             |
| 40 | 279          | 528,2             | 528,9                             |
|    | 280          | 583,3             | 584,4                             |
|    | 281          | 555,2             | 556,2                             |
|    | 282          | 569,3             | 570,2                             |
|    | 283          | 541,2             | 542,2                             |
| 45 | 284          | 555,2             | 556,3                             |
|    | 285          | 541,2             | 542,4                             |
|    | 286          | 516,2             | 517,0                             |
|    | 287          | 502,2             | 503,1                             |
|    | 288          | 648,6             | 648,0                             |
| 50 | 289          | 695,2             | 695,7                             |
|    | 290          | 648,6             | 648,0                             |
|    | 291          | 648,6             | 648,0                             |
|    | 292          | 526,3             | 527,4                             |
|    | 293          | 562,2             | 563,2                             |
| 55 | 294          | 562,2             | 563,2                             |
|    | 295          | 568,3             | 569,3                             |
|    | 296          | 638,3             | 638,8                             |
|    | 297          | 513,2             | 513,7                             |
|    | 298          | 583,3             | 583,8                             |
| 60 | 299          | 612,3             | 613,3                             |
|    | 300          | 608,3             | 609,3                             |
|    | 301          | 644,3             | 644,7                             |

(cont.)

|    | Comp. | PM Teórico | PM Medido (MH <sup>+</sup> ) |
|----|-------|------------|------------------------------|
| 5  | 303   | 515,2      | 515,8                        |
|    | 304   | 501,2      | 502,2                        |
|    | 305   | 617,3      | 617,8                        |
|    | 306   | 661,3      | 661,8                        |
|    | 307   | 566,3      | 566,8                        |
| 10 | 308   | 661,3      | 661,8                        |
|    | 309   | 649,3      | 650,0                        |
|    | 310   | 641,3      | 642,3                        |
|    | 311   | 554,3      | 555,3                        |
|    | 312   | 554,3      | 555,3                        |
| 15 | 313   | 554,3      | 555,3                        |
|    | 314   | 554,3      | 555,3                        |
|    | 315   | 627,3      | 628,3                        |
|    | 316   | 540,2      | 541,3                        |
|    | 317   | 540,2      | 541,3                        |
| 20 | 318   | 589,2      | 590,2                        |

Ejemplos Biológicos

25 Se determinó la afinidad de unión a receptores opioides de los compuestos de la presente invención de acuerdo con los siguientes procedimientos y se obtuvieron los resultados indicados.

Ejemplo 130 *Ensayo de Unión a Receptor Opiode Delta de Cerebro de Rata*

Se sacrifican ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiran sus cerebros y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Los prosencéfalos se separan del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizan los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon<sup>®</sup>. El homogenizado se diluye a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifuga a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspende en el mismo volumen de tampón Tris que contiene MgCl<sub>2</sub> 5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usa para los ensayos de unión de opioide delta. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo delta [<sup>3</sup>H]DPDPE ~4 nM a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con volumen total de 1 ml, los contenidos de la placa se filtran a través de láminas B filtermat Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclaran tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secan en un horno microondas 2 minutos dos veces. A cada área de muestra se añaden 2 x 50 µl de fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de centelleo líquido 1205 BetaPlate LKB (Wallac).

Los datos se usan para calcular el % de inhibición en comparación con la unión del control (cuando se evalúa solamente una concentración sencilla de compuesto de ensayo) o un valor de K<sub>i</sub> (cuando se ensaya un intervalo de concentraciones). El % de inhibición se calcula como: [(dpm total-dpm del compuesto de ensayo)/(dpm total-dpm no específico)]\*100. Los valores de K<sub>d</sub> y K<sub>i</sub> se calcularon usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla VII.

Ejemplo 1a55 *Ensayo de Unión a Receptor Opiode Delta de Cerebro de Rata-Versión 1a*

Se sacrificaron ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiraron sus cerebros y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Se separaron los prosencéfalos del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión del mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizaron los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon<sup>®</sup>. El homogenizado se diluyó a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl<sub>2</sub> 5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usó para el ensayo de unión de opioide delta. Después de la incubación con el ligando selectivo delta [<sup>3</sup>H]naltrindol 0,1 nM a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con 1 ml total, se filtraron los contenidos de la placa a través de

láminas B filtermat Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno microondas. A cada área de muestra, se añadió fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y la radiactividad resultante se cuantificó en un contador de centelleo líquido 1205 BetaPlate LKB (Wallac). Los valores de  $K_d$  y  $K_i$  se calcularon usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla VII.

### Ejemplo 2

#### *Ensayo de Unión al Receptor Opiode Mu de Cerebro de Rata*

Se sacrifican ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiran sus cerebros y se colocan inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Se separan los prosencéfalos del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión del mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizan los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. El homogenizado se diluye a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifuga a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspende en el mismo volumen de tampón Tris que contiene  $MgCl_2$  5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usa para los ensayos de unión de opioide mu. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo de mu [ $^3H$ ]DAMGO ~0,8 nM a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con 1 ml total, los contenidos de la placa se filtran a través de las láminas B filtermat Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclaran tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secan en un horno microondas 2 minutos dos veces. A cada área de muestra se añaden 2 x 50  $\mu$ l de fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de centelleo líquido BetaPlate 1205 LKB (Wallac).

Los datos se usan para calcular el % de inhibición en comparación con la unión de control (cuando se evalúa solamente una concentración sencilla del compuesto de ensayo) o un valor de  $K_i$  (cuando se ensayó un intervalo de concentraciones). El % de inhibición se calcula como:  $[(dpm\ total - dpm\ del\ compuesto\ de\ ensayo) / (dpm\ total - dpm\ no\ específico)] * 100$ . Los valores de  $K_d$  y  $K_i$  se calcularon usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla VII.

### Ejemplo 2a

#### *Ensayo de Unión a Receptor Opiode Mu de Cerebro de Rata-Versión 2a*

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiraron sus cerebros y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Se separaron los prosencéfalos del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión del mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizaron los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. El homogenizado se diluyó a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen de tampón Tris que contenía  $MgCl_2$  5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usó para el ensayo de unión de opioide mu. Después de la incubación con 0,8 nM del ligando selectivo de mu [ $^3H$ ]DAMGO a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con 1 ml total, los contenidos de la placa se filtraron a través de láminas B filtermat Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno microondas. A cada área de muestra, se añadió fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y la radiactividad resultante se cuantificó en un contador de centelleo líquido BetaPlate 1205 LKB (Wallac). Los valores de  $K_d$  y  $K_i$  se calcularon usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

TABLA VII

|    | Compuesto | r Ki $\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$ Ver,<br>1a (nM) | r Ki $\mu^*$<br>(nM) | Compuesto | r Ki $\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$<br>Ver,<br>1a<br>(nM) | r Ki $\mu^*$<br>(nM) |
|----|-----------|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| 5  |           |                         |                                 |                      |           |                         |                                       |                      |
| 10 | 1         | 13,2                    |                                 | 1,1                  | 146       |                         |                                       |                      |
|    | 2         |                         |                                 |                      | 147       |                         |                                       |                      |
|    | 3         |                         |                                 |                      | 149       |                         |                                       |                      |
|    | 4         | 11, 17                  |                                 | 2,41                 | 150       |                         |                                       |                      |
| 15 | 5         | 630,183                 |                                 | 1,19                 | 151       |                         |                                       |                      |
|    | 6         | 1,7                     |                                 |                      | 152       |                         |                                       |                      |
|    | 7         | 0,43,                   |                                 |                      | 153       |                         |                                       |                      |
|    | 8         | 0,15                    |                                 | 0,51                 | 154       |                         |                                       |                      |
| 20 | 9         | 0,11                    |                                 | 0,16                 | 155       |                         |                                       |                      |
|    | 10        |                         |                                 |                      | 156       |                         |                                       |                      |
|    | 11        | 0,54                    |                                 | 0,23                 | 157       |                         |                                       |                      |
|    | 12        | 0,08                    |                                 |                      | 158       |                         |                                       |                      |
| 25 | 13        |                         |                                 |                      | 159       |                         |                                       |                      |
|    | 14        | 0,36                    |                                 |                      | 160       |                         |                                       |                      |
|    | 16        |                         |                                 |                      | 162       |                         |                                       |                      |
| 30 | 17        | 60                      |                                 | 0,22                 | 163       | 4,51                    |                                       | , 0,03               |
|    | 18        | 0,38-<br>14,4           |                                 | 0,75,<br>1,1         | 164       | 120                     |                                       | 0,38                 |
|    | 19        |                         |                                 |                      | 165       | 23,6<br>5,58,           |                                       | 0,07<br>0,03,        |
| 35 | 20        |                         |                                 |                      | 166       | 12,03                   |                                       | 0,07                 |
|    | 21        |                         |                                 |                      | 167       | 10000                   |                                       | 3,15                 |
|    | 22        |                         |                                 |                      | 168       | 8867                    |                                       | 5322                 |
| 40 | 23        |                         |                                 |                      | 1,69      | 10000                   |                                       | 853                  |
|    | 24        |                         |                                 |                      | 170       | 32,6                    |                                       | 0,48                 |
|    | 25        |                         |                                 |                      | 171       | 10000                   |                                       | 141                  |
|    | 26        |                         |                                 |                      | 172       | 10000                   |                                       | 150                  |
| 45 | 27        |                         |                                 |                      | 173       | 5069                    |                                       | 45,7                 |
|    | 29        | 28                      |                                 | 25                   | 175       | 166                     |                                       | 3,60                 |
|    | 30        |                         |                                 |                      | 176       | 10000                   |                                       | 156                  |
| 50 | 31        |                         |                                 |                      | 177       | 255                     |                                       | 13,4                 |
|    | 32        |                         |                                 |                      | 178       | 104                     |                                       | 0,6                  |
|    | 33        |                         |                                 |                      | 179       | 10000                   |                                       | 7116                 |
| 55 | 34        |                         |                                 |                      | 180       | 5221                    |                                       | 1209                 |
|    | 35        |                         |                                 |                      | 181       | 341                     |                                       | 1,3                  |
|    | 36        |                         |                                 |                      | 182       | 1859                    |                                       | 7                    |
|    | 37        |                         |                                 |                      | 183       | 604                     |                                       | 4                    |
| 60 | 38        |                         |                                 |                      | 184       | 10000                   |                                       | 19,5                 |
|    | 39        |                         |                                 |                      | 185       | 182                     |                                       | 6716                 |

(cont.)

|    | Compuesto | r Ki $\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$ Ver, 1a<br>(nM) | r Ki $\mu^*$<br>(nM) | Compuesto | r Ki $\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$ Ver, 1a<br>(nM) | r Ki $\mu^*$ (nM) |
|----|-----------|-------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------|-------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 5  | 40        |                         |                                 |                      | 186       | 515                     |                                 | 5314              |
|    | 41        |                         |                                 |                      | 187       | 5198                    |                                 | 121               |
|    | 42        |                         |                                 |                      | 188       | 541                     |                                 | 307               |
| 10 | 43        |                         |                                 |                      | 189       | 360                     |                                 | 277               |
|    | 44        |                         |                                 |                      | 190       | 13,8                    |                                 | 2,61              |
|    | 45        |                         |                                 |                      | 191       | 727,3                   |                                 | 189               |
|    | 46        |                         |                                 |                      | 192       | 7,64                    |                                 | 0,09              |
| 15 | 47        |                         |                                 |                      | 193       | 182,1                   |                                 | 21,1              |
|    | 48        |                         | 0,24                            | 0,14                 | 194       | 14,8                    |                                 | 0,06              |
|    | 49        |                         |                                 |                      | 195       | 306,2                   |                                 | 9,29              |
|    | 50        | 0,58                    |                                 | 1,68                 | 196       |                         |                                 |                   |
| 20 | 51        |                         |                                 |                      | 197       | 4,27                    |                                 | 0,9               |
|    | 52        |                         |                                 |                      | 198       | 5178                    |                                 | 152               |
|    | 53        |                         |                                 |                      | 199       | 26,3                    |                                 | 0,3               |
|    | 54        |                         |                                 |                      | 202       | 31,5                    |                                 | 5,9               |
| 25 | 55        |                         |                                 |                      | 203       | 49,3                    |                                 | 29,1              |
|    | 56        |                         |                                 |                      | 204       |                         |                                 |                   |
|    | 57        |                         |                                 |                      | 205       | 4,44                    |                                 | 0,14              |
|    | 58        |                         |                                 |                      | 206       | 5,8                     |                                 | 0,2               |
| 30 |           |                         |                                 |                      |           | 5,3,                    |                                 | 0,05,             |
|    |           |                         |                                 |                      |           | 5,37,                   |                                 |                   |
|    | 59        |                         |                                 |                      | 207       | 14,7                    |                                 | 0,08,             |
|    |           |                         |                                 |                      |           |                         |                                 | 0,1               |
| 35 | 60        |                         |                                 |                      | 208       | 33                      |                                 | 1,3               |
|    | 61        |                         |                                 |                      | 209       | 708                     |                                 | 17                |
|    | 62        |                         |                                 |                      | 210       | 1862                    |                                 | 420,3             |
|    | 63        |                         |                                 |                      | 211       | 180                     |                                 | 5,9               |
| 40 | 64        |                         |                                 |                      | 212       | 1278                    |                                 | 103               |
|    | 65        |                         |                                 |                      | 213       | 5658                    |                                 | 1263              |
|    | 66        |                         |                                 |                      | 214       | 308                     |                                 | 44                |
|    | 67        |                         |                                 |                      | 215       | 126                     |                                 | 0,43              |
| 45 | 68        |                         |                                 |                      | 216       | 1,14                    |                                 | 0,04              |
|    | 69        |                         |                                 |                      | 217       | 5,4                     |                                 | 1,08              |
|    | 70        |                         |                                 |                      | 218       | 1,45                    |                                 | 0,03              |
|    | 71        |                         |                                 |                      | 219       | 87,83                   |                                 | 0,87              |
| 50 | 72        |                         |                                 |                      | 220       | 6921                    |                                 | 157,2             |
|    | 73        |                         |                                 |                      | 221       | 9,58                    |                                 | 0,36              |
|    | 74        |                         |                                 |                      | 222       | 394                     |                                 | 91,2              |
|    | 75        | 0,66                    |                                 | 0,51                 | 223       | 2,6                     |                                 | 0,87              |
| 55 | 76        |                         |                                 |                      | 224       | 1,41                    |                                 | 0,03              |
|    | 77        |                         |                                 |                      | 225       | 112                     |                                 | 0,73              |
|    | 78        |                         |                                 |                      | 226       | 48                      |                                 | 0,08,             |



(cont.)

|    | Compuesto | r Ki<br>$\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$ Ver, 1a<br>(nM) | r Ki<br>$\mu^*$<br>(nM) | Compuesto | r Ki<br>$\delta^*$<br>(nM) | r Ki $\delta^*$ Ver,<br>1a<br>(nM) | r Ki<br>$\mu^*$ (nM) |
|----|-----------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 5  |           |                            |                                 |                         |           |                            |                                    |                      |
| 10 | 79        |                            |                                 |                         | 227       | 0,46                       |                                    | 0,96                 |
|    | 80        |                            |                                 |                         | 228       | 27,8                       |                                    | 0,35                 |
|    | 81        |                            |                                 |                         | 229       |                            |                                    |                      |
| 15 | 82        |                            |                                 |                         | 230       | 10                         |                                    | 5                    |
|    | 83        |                            |                                 |                         | 231       | 1070                       |                                    | 6,19                 |
|    | 84        |                            |                                 |                         | 239       | 0,1                        |                                    | 0,44                 |
|    | 85        |                            |                                 |                         | 242       | 0,18                       |                                    | 0,59                 |
| 20 | 86        |                            |                                 |                         | 246       | 0,035                      |                                    | 0,15                 |
|    | 87        |                            |                                 |                         | 247       | 0,4                        |                                    | 0,61                 |
|    | 88        |                            |                                 |                         | 248       | 0,44                       |                                    | 0,11                 |
|    | 89        |                            |                                 |                         | 249       | 0,18                       |                                    | 0,12                 |
| 25 | 90        |                            |                                 |                         | 250       | 0,21                       |                                    | 0,06                 |
|    | 91        |                            |                                 |                         | 249       | 0,18                       |                                    | 0,12                 |
|    | 92        |                            |                                 |                         | 250       | 0,21                       |                                    | 0,06                 |
|    | 93        |                            |                                 |                         | 251       | 0,26                       |                                    | 0,08                 |
| 30 | 94        |                            |                                 |                         | 249       | 0,18                       |                                    | 0,12                 |
|    | 95        |                            |                                 |                         | 250       | 0,21                       |                                    | 0,06                 |
|    | 96        |                            |                                 |                         | 251       | 0,26                       |                                    | 0,08                 |
|    | 97        |                            |                                 |                         | 256       | 3,82                       |                                    | 7,08                 |
| 35 | 98        |                            |                                 |                         | 257       |                            | 14,0                               | 1,22                 |
|    | 99        |                            |                                 |                         | 260       | 0,13                       |                                    | 0,24                 |
|    | 100       |                            |                                 |                         | 261       | 8,01                       |                                    | 0,79                 |
|    | 101       |                            |                                 |                         | 262       | 17,5                       |                                    | 1,1                  |
| 40 | 102       |                            |                                 |                         | 266       |                            |                                    |                      |
|    | 103       |                            |                                 |                         | 267       | 0,46                       |                                    | 1,53                 |
|    | 104       |                            |                                 |                         | 268       |                            |                                    |                      |
|    | 105       |                            |                                 |                         | 269       | 0,61                       | 6,24                               | 0,37                 |
| 45 | 106       |                            |                                 |                         | 270       | 1,03                       | 4,47                               | 1,37                 |
|    | 107       |                            |                                 |                         | 271       | 12,2                       |                                    | 0,27                 |
|    | 108       |                            |                                 |                         | 272       | 15,6                       |                                    | 1,1                  |
|    | 109       |                            |                                 |                         | 273       | 1140                       |                                    | 754                  |
| 50 | 110       |                            |                                 |                         | 274       |                            |                                    |                      |
|    | 111       |                            |                                 |                         | 275       | 0,47                       |                                    | 0,69                 |
|    | 112       |                            |                                 |                         | 276       | 115                        |                                    | 47                   |
|    | 113       |                            |                                 |                         | 277       | 0,14                       |                                    | 0,44                 |
| 55 | 114       | 12                         |                                 | 0,26                    | 278       | 49                         |                                    | 12                   |
|    | 115       |                            |                                 |                         | 279       | 5,2                        |                                    | 0,137                |
|    | 116       |                            |                                 |                         | 280       | 32                         |                                    | 3                    |
|    | 117       |                            |                                 |                         | 281       | 721                        |                                    | 399                  |
| 60 | 118       |                            |                                 |                         | 282       | 907                        |                                    | 185                  |
|    | 119       |                            |                                 |                         | 283       | 6735                       |                                    | 3572                 |

(cont.)

|    | Compuesto   | r Ki<br>$\delta^*$<br>(nM) | r Ki<br>$\delta^*$ Ver, 1a<br>(nM) | r Ki<br>$\mu^*$<br>(nM) | Compuesto | r Ki<br>$\delta^*$<br>(nM) | r Ki<br>$\delta^*$ Ver,<br>1a<br>(nM) | r Ki<br>$\mu^*$ (nM) |
|----|---|----------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| 5  |   |                            |                                    |                         |           |                            |                                       |                      |
| 10 | 120   |                            |                                    |                         | 284       |                            |                                       | 1033                 |
|    | 121   |                            |                                    |                         | 285       | 2897                       |                                       | 1868                 |
|    | 122   |                            |                                    |                         | 286       | 0,11                       |                                       | 0,05                 |
|    | 123   |                            |                                    |                         | 287       | 0,14                       |                                       | 0,13                 |
| 15 | 124   |                            |                                    |                         | 288       | 0,17                       |                                       | 0,43                 |
|    | 125   |                            |                                    |                         | 288       | 0,17                       |                                       | 0,43                 |
|    | 126   |                            |                                    |                         | 289       | 0,1,<br>3,8                |                                       | 0,25                 |
| 20 | 127   |                            |                                    |                         | 290       | 0,69                       |                                       | 0,43                 |
|    | 128   |                            |                                    |                         | 291       | 0,12                       |                                       | 0,47                 |
|    | 129   |                            |                                    |                         | 292       | 100                        |                                       | 0,65                 |
| 25 | 130   |                            |                                    |                         | 293       | 3175                       |                                       | 646                  |
|    | 131   |                            |                                    |                         | 295       | 3,95                       |                                       | 0,18                 |
|    | 132   |                            |                                    |                         | 296       | 2,2                        |                                       | 0,49                 |
| 30 | 133   |                            |                                    |                         | 297       | 44                         |                                       | 0,11                 |
|    | 134   |                            |                                    |                         | 298       | 44                         |                                       | 0,3                  |
|    | 135   |                            |                                    |                         | 299       | 1,16                       |                                       | 0,44                 |
|    | 136   |                            |                                    |                         | 300       | 0,29                       |                                       | 0,09                 |
| 35 | 137   |                            |                                    |                         | 301       | 0,76                       |                                       | 0,09                 |
|    | 138   |                            |                                    |                         | 303       |                            | 24,5                                  | 3,87                 |
|    | 139   |                            |                                    |                         | 304       |                            | 119                                   | 161                  |
|    | 140   |                            |                                    |                         | 305       |                            | 1,24                                  | 0,2                  |
| 40 | 141   |                            |                                    |                         | 306       |                            | 0,18                                  | 0,9                  |
|    | 142   |                            |                                    |                         | 307       |                            | 0,07                                  | 0,4                  |
|    | 143   |                            |                                    |                         | 308       |                            | 0,48                                  | 1,2                  |
|    | 144   |                            |                                    |                         | 318       | 1220                       |                                       | 357                  |
| 45 | 145   |                            |                                    |                         |           |                            |                                       |                      |
|    | * Los ensayos de unión descritos anteriormente pueden asociarse con un margen de error entre 10 y 20 %. |                            |                                    |                         |           |                            |                                       |                      |

50 Ejemplo 3*Ensayo de Unión al Receptor Opiode Mu Humano*

55 Se homogeneizan membranas de células de Ovario de Hámster Chino que expresan el receptor opioide  $\mu$  humano (Perkin Elmer N° RBHOMM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con  $MgCl_2$  5 mM) usando un triturador de tejido de vidrio, mano de mortero de Teflón y un Agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de membranas se ajusta a 300  $\mu g/ml$  en tampón de ensayo y se distribuyen 100  $\mu l$  en cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se solubilizan en DMSO (Pierce), 10 mM, después se diluyen en tampón de ensayo a 6X la concentración final deseada. El ligando,  $^3H$ -Damgo (Perkin Elmer N° NET-902) también se diluye en tampón de ensayo a 3,6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como la placa de premezcla, se combinan 60  $\mu l$  del compuesto 6X con 60  $\mu l$  de  $^3H$ -Damgo 3,6 nM. A partir de esta placa de premezcla se transfieren 50  $\mu l$  a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer N° 6005174) con polietilenimina 0,3 % durante 30 minutos. Los contenidos de la placa de ensayo se filtran a través de la placa de filtro usando un Recolector Filtermate Packard y se lava 3 veces con solución salina 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtro se

seca, la parte inferior se sella y se añaden 30  $\mu$ l de Microscint20 (Packard N° 6013621) a cada pocillo. Se usa un Contador de Centelleo Microplate Topcount-NXT (Packard) para medir las energías emitidas en el intervalo de 2,9 a 35 KeV. Los resultados se comparan con la unión máxima, pocillos que no reciben inhibidores. La unión no específica se determina en presencia de Damgo no marcado (Tocris N° 1171) 1  $\mu$ M. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla VIII.

La actividad biológica de los compuestos de la presente invención también puede medirse en un ensayo de unión al receptor opioide delta humano usando el siguiente ejemplo.

#### Ejemplo 4

##### Ensayo de Unión al Receptor Opiode Delta Humano

Este ensayo está diseñado para ensayar la capacidad de un compuesto para interferir con la unión de Naltrindol tritado con el receptor opioide subtipo 2 delta humano. Se homogeneizan membranas de células de Ovario de Hámster Chino que expresan el receptor opioide subtipo 2 delta humano (Perkin Elmer N° RBHOMM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con  $MgCl_2$  5 mM) usando un triturador de tejido de vidrio, mano de mortero de Teflón y un Agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de las membranas se ajusta a 100  $\mu$ g/ml en tampón de ensayo y se distribuyen 100  $\mu$ l a cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se solubilizan en DMSO (Pierce), 10 mM, después se diluyen en tampón de ensayo a 6X la concentración final deseada. El ligando,  $^3H$ -Naltrindol (Perkin Elmer N° NET-1065) también se diluye en tampón de ensayo a 6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como la placa de premezcla, se combinan 60  $\mu$ l del compuesto 6X con 60  $\mu$ l de  $^3H$ -Naltrindol 6 nM. A partir de esta placa de premezcla se transfieren 50  $\mu$ l a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer N° 6005174) con polietilénimina 0,3 % durante 30 minutos. Los contenidos de la placa de ensayo se filtran a través de la placa de filtro usando un Recolector Filtermate Packard y se lava 3 veces con solución salina 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtro se seca, la parte inferior se sella y se añaden 30  $\mu$ l de Microscint20 (Packard N° 6013621) a cada pocillo. Se usa un Contador de Centelleo Microplate Topcount-NXT (Packard) para medir las energías emitidas en el intervalo de 2,9 a 35 KeV. Los resultados se comparan con la unión máxima, pocillos que no reciben inhibidores. La unión no específica se determina en presencia de Naltrindol no marcado (Sigma N° 115) 1  $\mu$ M.

La actividad biológica medida para compuestos seleccionados de la presente invención se enumera en la Tabla VIII a continuación, incluyendo unión de receptor opioide  $\mu$  y  $\delta$  ( $K_i$ ), según se determina usando los procedimientos descritos anteriormente.

TABLA VIII

| Compuesto | $hK_i \delta^*$ (nM) | $hK_i \mu^*$ (nM) | Compuesto | $hK_i \delta^*$ (nM) | $hK_i \mu^*$ (nM) |
|-----------|----------------------|-------------------|-----------|----------------------|-------------------|
| 1         |                      | 3,6               | 115       | 321                  | 68                |
| 2         |                      | 2,9               | 116       | 30,3                 | 0,54              |
| 3         |                      | 13                | 117       | 118 316,             | 0,24              |
| 4         |                      | 5,5               | 118       | 212                  | 1,04              |
| 5         |                      | 3,9               | 119       | >10.000              | 185               |
| 6         |                      | 2                 | 120       | 740                  | 20,8              |
| 7         |                      | 6,8               | 121       | 182                  | 25,3              |
| 8         |                      | 2,5, 4,4          | 122       | 107                  | 12,8              |
| 9         |                      | 10,9              | 123       | 84                   | 47                |
| 10        |                      | 15,5              | 124       | 1279                 | 1,7               |
| 11        |                      | 5,1               | 125       | 237                  | 8,6               |
| 12        |                      | 4,1               | 126       | 164                  | 7,8               |
| 13        |                      | 4,8               | 127       | 710                  | 47                |
| 14        |                      | 4,7               | 128       |                      | 58                |
| 15        |                      | 285               | 129       |                      | 25,3              |
| 16        |                      | 16                | 130       | 712                  | 1,6               |
| 17        |                      | 2,2               | 131       | 675                  | 3,1               |
| 18        |                      | 1,7               | 132       |                      | 166               |
| 19        |                      | 18,2              | 133       | 108                  | 11,5              |
| 20        |                      | 63                | 134       | 463                  | 121               |
| 21        |                      | 37,6              | 135       | 1040                 | 7                 |

ES 2 428 008 T3

(cont.)

|    | Compuesto | hKi $\delta^*$ (nM) | hKi $\mu^*$ (nM) | Compuesto | hKi $\delta^*$ (nM) | hKi $\mu^*$ (nM) |
|----|-----------|---------------------|------------------|-----------|---------------------|------------------|
|    | 22        |                     | -200             | 136       | 1607                | 726              |
|    | 23        |                     | 34,3             | 137       |                     | 445              |
|    | 24        |                     | 9,3              | 138       | 1183                | 104              |
|    | 26        |                     | 17               | 139       | 1263                | 58               |
|    | 27        |                     | 30               | 140       | 985                 | 79               |
|    | 28        |                     | 44               | 141       | 252                 | 52               |
| 5  | 29        |                     | 38               | 142       | 454                 | 8,2              |
|    | 30        |                     | 34               | 143       | 69                  | 1,6              |
|    | 31        |                     | 19               | 144       | 251                 | 1,3              |
|    | 32        |                     | 6,8              | 145       | 267                 |                  |
|    | 33        |                     | 6,9              | 146       | 71                  |                  |
| 10 | 34        |                     | 19               | 147       | 241                 |                  |
|    | 35        |                     | 2,8              | 149       | 408                 |                  |
|    | 36        |                     | 5,6              | 150       | 992                 |                  |
|    | 37        |                     | 183              | 151       | 1295                |                  |
|    | 38        |                     | 19               | 152       | >10.000             |                  |
| 15 | 39        |                     | 0,9              | 153       | >10.000             |                  |
|    | 40        |                     | 152              | 154       | >10.000             | 1                |
|    | 41        |                     | 1,6              | 155       | 345                 |                  |
|    | 42        |                     | 5,8              | 156       | 380                 | 0,59             |
|    | 43        |                     | 6,9              | 157       | >10.000             | 2,2              |
| 20 | 44        |                     | 8,7              | 158       | >10.000             | 0,23             |
|    | 45        |                     | 1,2              | 159       | 400                 | 8,6              |
|    | 46        |                     | 35               | 160       | >10000              | >1000            |
|    | 47        |                     | 22               | 161       | >10000              | >1000            |
|    | 48        |                     | 0,4              | 162       | 173                 | 7,6              |
| 25 | 49        |                     | 48               | 163       | 301, 63             | 0,67             |
|    | 50        |                     | 1,4              | 164       |                     | 16,3             |
|    | 51        | 113                 | 2,7              | 165       | 322 300,            | 0,45             |
|    | 52        | 66                  | 12,1             | 166       | 375                 | 0,39, 0,5        |
|    | 53        | 96                  | 13,1             | 167       |                     | 4,2              |
| 30 | 54        | 172                 | 1,1              | 190       | 285                 |                  |
|    | 55        | 44                  | 1,8              | 191       | > 10,000            |                  |
|    | 56        | 225                 | 65,3             | 192       |                     | 0,62             |
|    | 57        | 2,2                 | 0,66             | 193       | >10.000             |                  |
|    | 58        | 70                  | 8,5              | 194       | 103                 | 0,13             |
| 35 | 59        | 120                 | 5,1              | 195       | >10.000             | 9,8              |
|    | 60        | 114                 | 2                | 196       |                     |                  |
|    | 61        | 243                 | 3                | 197       |                     |                  |
|    | 62        | 69                  | 2,4              | 198       | >10.000             | 140              |
|    | 63        | 473                 | 58               | 199       | 209                 | 0,29             |
| 40 | 64        | 1108                | 117              | 203       | 501                 | 13,7             |
|    | 65        | 517                 | 0,36             | 204       |                     | 7,7              |
|    | 66        | 550                 | 6,5              | 205       |                     |                  |
|    | 67        | 438                 | 4,5              | 206       | 275,4               |                  |
|    | 68        | 59                  | 0,6              | 207       | 132,2               |                  |
| 45 | 69        | 272                 | 4,4              | 208       |                     | 1,2              |
|    | 70        | 85                  | 2,6              | 209       |                     | 23               |
|    | 71        | 102                 | 0,57             | 210       |                     | 0,29             |
|    | 72        | 71                  | 1,03             | 211       |                     |                  |
|    | 73        | 151                 | 1,9              | 212       |                     | 55               |
| 50 | 74        | 63                  | 9,8              | 213       |                     | > 1000           |
|    | 75        | 8,5                 | 2,6              | 214       |                     | 29               |
|    | 76        | 43,1                | 1,6              | 215       |                     | 1,5              |
|    | 77        | 13,5                | 1,8              | 216       |                     |                  |
|    | 78        | 28,9                | 2,4              | 217       | 506                 |                  |
| 55 | 79        | 11,5                | 1,7              | 218       | 189                 | 3,92             |
|    | 80        | 0,95                | 1,09             | 219       |                     | 16,2             |
|    | 81        | 15,7                | 1,7              | 220       |                     | 377              |
|    | 82        | 46                  | 2,39             | 221       |                     | 0,42             |
|    | 83        | 48                  | 4,67             | 222       |                     | 185              |
| 60 | 84        | 9,6                 | 1,1              | 223       |                     |                  |

(cont.)

|    | Compuesto  | hKi δ* (nM) | hKi μ* (nM) | Compuesto  | hKi δ* (nM) | hKi μ*(nM) |
|----|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|
| 5  | <b>85</b>  | 1175        | 5,4         | <b>224</b> | 81,3        | 0,65       |
|    | <b>86</b>  | 400         | 1           | <b>225</b> |             | 1,4        |
|    | <b>87</b>  | 38,9        | 12,6        | <b>226</b> |             | 7,91       |
|    | <b>88</b>  | 16,2        | 5,8         | <b>227</b> |             | 1,92       |
|    | <b>89</b>  | 19,3        | 9,2         | <b>228</b> |             | 15,9       |
| 10 | <b>90</b>  | 6,6         | 0,7         | <b>229</b> |             | 12         |
|    | <b>91</b>  | 15          | 4,8         | <b>231</b> |             | 28         |
|    | <b>92</b>  | 5,4         | 0,25        | <b>239</b> |             |            |
|    | <b>93</b>  | 9,5         | 0,9         | <b>242</b> |             | 2,35       |
|    | <b>94</b>  | 403         | 4,1         | <b>246</b> |             | 5,63       |
| 15 | <b>95</b>  | 278         | 7,8         | <b>256</b> |             | 2          |
|    | <b>96</b>  | 14,6        | 9,7         | <b>257</b> |             | 3,4        |
|    | <b>97</b>  | 6,3         | 19,2        | <b>260</b> |             | 0,58       |
|    | <b>98</b>  | 54          | 48          | <b>261</b> |             | 2,58, 1,3  |
|    | <b>99</b>  | 19,3        | 16          | <b>262</b> |             | 3,24       |
| 20 | <b>100</b> | 88          | 20          | <b>266</b> |             | 69         |
|    | <b>101</b> | 47          | 24          | <b>267</b> |             | 6,88       |
|    | <b>102</b> | 5,2         | 3,5         | <b>268</b> |             | 5,79       |
|    | <b>103</b> | 9,7         | 23          | <b>269</b> |             | 21,5       |
|    | <b>104</b> | 484         | 100         | <b>270</b> |             | 3,27       |
| 25 | <b>105</b> | 742         | 410         | <b>271</b> |             | 15,5       |
|    | <b>106</b> | 279         | 150         | <b>272</b> |             | 1,93       |
|    | <b>107</b> | 584         | 2,95        | <b>273</b> |             | 325        |
|    | <b>108</b> | 43,3        | 23,5        | <b>274</b> |             | >1000      |
|    | <b>109</b> | 77          | 8,2         | <b>289</b> |             | 2,2        |
| 30 | <b>110</b> | 1402        | 191         | <b>303</b> |             | 3,8        |
|    | <b>111</b> | 307         | 6,4         | <b>304</b> |             | 41         |
|    | <b>112</b> | 135         | 9,5         |            |             |            |
|    | <b>113</b> |             | 16          |            |             |            |
|    | <b>114</b> | 49          | 1,39        |            |             |            |

35 Ejemplo 5  
*Ensayo Funcional del Receptor Opiode Delta: Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS en Membranas Celulares CHO-hδ, Versión 1*

40 Preparación de membranas

Se obtuvieron membranas celulares de CHO-hδ de Receptor Biology, Inc. (Baltimore, MD). Se suspendieron 10 mg/ml de proteína de membrana en TRIS-HC 10 mM pH 7,2, EDTA 2 mM, sacarosa 10 %.

45 Las membranas se mantuvieron a 4-8 °C. Se añadió una parte de las membranas (1 ml) a 15 ml de tampón de ensayo de unión frío. El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se guardó en un tubo y se añadieron 10 ml de tampón de ensayo al tubo. El sedimento y tampón se mezclaron con un Polytron.

50 Procedimiento de incubación

55 Las membranas del sedimento (20 μg/ml) se preincubaron con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 minutos en el tampón de ensayo. El SPA (5 mg/ml) acoplado con membranas (10 μg/ml) se incubó después con [<sup>35</sup>S]GTPγS 0,5 nM en el mismo tampón HEPES que contenía GDP 50 μM en un volumen total de 200 μl. Se usaron concentraciones crecientes de agonistas del receptor para estimular la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS. La unión basal se ensayó en los agonistas ausentes y no se ensayó unión específica en el presente GTPγS no marcado 10 μM. Los datos se analizaron en un Top Counter.

60 Datos

65 El % de Basal = (estimulado – no específico)\*100/(basal – no específico). Los valores de CE50 se calcularon usando un programa Prism.

Ejemplo 6

5 *Ensayo Funcional de Receptor Opiode Delta: Ensayo de Unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S en Membranas Celulares NG108-15, Versión 2*

Preparación de membranas

10 Se obtuvieron membranas celulares NG108-15 de Applied Cell Sciences (Rockville,MD). Proteína de membrana 8 mg/ml suspendida en TRIS-HC 10 mM pH 7,2, EDTA 2 mM, sacarosa 10 %.

15 Se mantuvieron las membranas a 4-8 °C. Se añadió una parte de membranas (1 ml) a 10 ml de tampón de ensayo de unión frío. El tampón de ensayo contenía Tris 50 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EGTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se guardó en un tubo y se añadieron 10 ml de tampón de ensayo al tubo. El sedimento y tampón se mezclaron con un Polytron.

Procedimiento de incubación

20 Las membranas del sedimento (75 µg/ml) se preincubaron con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 minutos en el tampón de ensayo. El SPA (5 mg/ml) acoplado con membranas (37,5 µg/ml) se incubó después con [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S 0,1 nM en el mismo tampón Tris que contenía GDP 100 µM en volumen total de 200 µl. Se usaron concentraciones crecientes de agonistas del receptor para estimular la unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S. La unión basal se ensayó en los agonistas ausentes y no se ensayó unión específica en el presente GTP<sub>γ</sub>S no marcado 10 µM. Los datos se analizaron en un contador Top.

Análisis de Datos

30 Se calcularon los siguientes parámetros:

$$35 \quad \% \text{ de Estimulación} = \frac{(\text{cpm de compuesto de ensayo} - \text{cpm no específica}) \times 100}{(\text{cpm Basal} - \text{cpm no específica})}$$

% de inhibición =

40  $(\% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M} - \% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M en presencia de compuesto de ensayo}) \times 100 / (\% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M} - 100)$

% de Basal =  $(\text{estimulado} - \text{no específico}) \times 100 / (\text{basal} - \text{no específico})$ .

45 Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon usando Prism GraphPad.

Ejemplo 7

50 *Ensayo Funcional del Receptor Opiode Mu: Ensayos de Unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S en membranas celulares CHO-hMOR, Versiones 1 y 2*

55 Se obtuvieron membranas celulares CHO-hMOR de Receptor Biology, Inc. (Baltimore,MD). Se suspendieron aproximadamente 10 mg/ml de proteína de membrana en TRIS-HCl 10 mM pH 7,2, EDTA 2 mM, sacarosa 10 % y la suspensión se mantuvo en hielo. Se añadió 1 ml de membranas a 15 ml de tampón de ensayo de unión frío que contenía HEPES 50 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se resuspendió en 10 ml de tampón de ensayo con un Polytron.

60 Las membranas se preincubaron con una perla de SPA revestida con aglutinina de germen de trigo (Amersham) a 25 °C durante 45 minutos en el tampón de ensayo. Las membranas (10 µg/ml) acopladas a perla de SPA (5 mg/ml) se incubaron después con [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S 0,5 nM en el tampón de ensayo. La unión basal es la que tiene lugar en ausencia de compuesto de ensayo añadido; esta unión no modulada se considera como 100 %, elevándose la unión estimulada por agonista a niveles significativamente por encima de este valor. Se usó un intervalo de concentraciones de agonistas del receptor para estimular la unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S. Se ensayó la unión tanto basal

como no específica en ausencia de agonista; la determinación de unión no específica incluyó GTP $\gamma$ S no marcado 10  $\mu$ M.

5 Se ensayaron los compuestos con respecto a función como antagonistas evaluando su potencial para inhibir unión de GTP $\gamma$ S estimulada por agonista. La radiactividad se cuantificó en un TopCount Packard. Se calcularon los siguientes parámetros:

10 
$$\% \text{ de Estimulación} = \frac{(\text{cpm de compuesto de ensayo} - \text{cpm no específica}) \times 100}{(\text{cpm Basal} - \text{cpm no específica})}$$

% de inhibición =

15 
$$\frac{(\% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M} - \% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M en presencia de compuesto de ensayo}) \times 100}{(\% \text{ de estimulación por SNC80 } 1 \mu\text{M} - 100)}$$

Los valores de CE<sub>50</sub> se calcularon usando Prism GraphPad.

20 La actividad biológica medida para compuestos seleccionados de la presente invención se enumera en la Tabla VIII a continuación, incluyendo datos funcionales del receptor opioide  $\mu$  y  $\delta$  (% de I y CE50), según se determina a partir de un conjunto sencillo de experimentos usando los procedimientos descritos anteriormente.

TABLA IX

|    | Compuesto<br>Nº | Ensayo de<br>unión<br>DOR GTP<br>v1 CE50<br>(nM) | Ensayo de<br>unión DOR<br>GTP v2<br>CE50 (nM) | Ensayo de<br>unión<br>DOR GTP<br>v2 (%I) | Ensayo de<br>unión<br>MOR GTP<br>v2 CE50<br>(nM) | Ensayo<br>de unión<br>MOR GTP<br>v2 (%I) | Ensayo<br>de MOR<br>GTP v1 %<br>de Basal | Ensayo<br>de MOR<br>GTP v1 (%<br>I) |
|----|-----------------|--|---|--|--|--|--|-------------------------------------|
| 5  | 1               |  | 88  | 22,10                                    |  |  |  |                                     |
| 10 | 4               |  | 46  | 66,12                                    |  |  |  |                                     |
|    | 5               |  | >10.000                                       | 47,12                                    | 71   | 7,87                                     |  |                                     |
|    | 8               |  | >10.000                                       | 94,03                                    | 1,2  | 13,95                                    |  |                                     |
|    | 9               |  | 3,4   | 67,13                                    |  |  |  |                                     |
| 15 | 14              |  | 0,6   | 59,70                                    |  |  |  |                                     |
|    | 17              |  | 1,3   | 68,64                                    | 2,5  | 8,71                                     |  |                                     |
|    | 18              |  | > 10.000                                      | 100                                      |  |  |  |                                     |
|    | 18              |  |   |  | 1,0  | 7,54                                     |  |                                     |
|    | 20              |  | >10.000                                       | 78,74                                    |  |  |  |                                     |
| 20 | 29              |  | >10.000                                       | 79,05                                    |  |  |  |                                     |
|    | 48              |  | >10.000                                       | 108,36                                   | 2,2  | 24,53                                    |  |                                     |
|    | 50              |  | 1,4   | 60,27                                    |  |  |  |                                     |
|    | 51              |  | 27  | 66,04                                    |  |  |  |                                     |
|    | 75              |  | 1,4   | 65,35                                    |  |  |  |                                     |
| 25 | 114             | 35   |   |  |  |  | 717,59                                   | 13,20                               |
|    | 117             | 37   |   |  |  |  | 816,16                                   | 3,31                                |
|    | 122             |  |   |  |  |  | 278,08                                   | 41,93                               |
|    | 130             | 16   |   |  |  |  | 866,39                                   | 1,62                                |
|    | 131             | 99   |   |  |  |  | 391,98                                   | 28,64                               |
| 30 | 146             | 27   |   |  |  |  | 740,77                                   | 2,79                                |
|    | 147             | 51   |   |  |  |  | 779,35                                   | 1,00                                |
|    | 149             | 44   |   |  |  |  | 753,53                                   | 1,00                                |
|    | 150             | 49   |   |  |  |  | 476,63                                   | 53,35                               |
|    | 151             | 350  |   |  |  |  | 606,38                                   | 24,19                               |
| 35 | 155             | 150  |   |  |  |  | 655,93                                   | 14,32                               |
|    | 163             | 21   |   |  |  |  | 1286,00                                  | 1,00                                |
|    | 164             | 2500   |   |  |  |  | 1077,00                                  | 1,00                                |
|    | 165             | 231  |   |  |  |  | 1182,00                                  | 1,00                                |
|    | 166             | 21   |   |  |  |  | 1448,00                                  | 1,00                                |
| 40 | 166             | 71   |   |  |  |  | 1425,00                                  | 1,00                                |
|    | 167             |  |   |  |  |  | 780,00                                   | 17,00                               |
|    | 170             | 115  |   |  |  |  | 1031,00                                  | 26,00                               |
|    | 173             |  |   |  |  |  | 147,00                                   | 85,00                               |
|    | 174             | 20   |   |  |  |  | 864,00                                   | 42,00                               |
| 45 | 175             |  |   |  |  |  | 471,00                                   | 53,00                               |
|    | 177             |  |   |  |  |  | 625,00                                   | 23,00                               |
|    | 178             |  |   |  |  |  | 1059,00                                  | 10,00                               |
|    | 181             |  |   |  |  |  | 1304,00                                  | 1,00                                |
|    | 182             |  |   |  |  |  | 1091,00                                  | 6,00                                |
| 50 | 183             | 2320   |   |  |  |  | 962,00                                   | 27,00                               |
|    | 184             |  |   |  |  |  | 862,00                                   | 13,00                               |
|    | 190             | 3830   |   |  |  |  | 109,194                                  | 70,00                               |
|    | 192             | 76   |   |  |  |  | 383,00                                   | 30,00                               |
|    | 193             |  |   |  |  |  | 182,00                                   | 54,00                               |
| 55 | 194             | 189  |   |  |  |  | 558,00                                   | 1,00                                |
|    | 195             |  |   |  |  |  | 378,00                                   | 34,00                               |
|    | 196             | 24   |   |  |  |  | 620,00                                   | 1,00                                |
|    | 197             | 140  |   |  |  |  | 582,00                                   | 1,00                                |
|    | 199             | 217  |   |  |  |  | 465,00                                   | 11,00                               |
| 60 | 202             | 1580   |   |  |  |  | 529,00                                   | 1,00                                |
|    | 203             | 515  |   |  |  |  | 331,00                                   | 20,00                               |
|    | 205             | 32   |   |  |  |  | 566,00                                   | 1,00                                |
|    | 206             | 37   |   |  |  |  | 446,00                                   | 1,00                                |
|    | 207             | 8,65   |   |  |  |  | 432,1160                                 | 40,00                               |
| 65 | 207             | 12   |   |  |  |  | 1183,00                                  | 21,00                               |



ES 2 428 008 T3

| (cont.) |                 |   |   |   |   |   |  |                                  |
|---------|-----------------|---|---|---|---|---|--|----------------------------------|
|         | Compuesto<br>N° | Ensayo de<br>unión DOR<br>GTP v1<br>CE50 (nM) | Ensayo de<br>unión DOR<br>GTP v2<br>CE50 (nM) | Ensayo de<br>unión DOR<br>GTP v2 (<br>%I) | Ensayo de<br>unión MOR<br>GTP v2<br>CE50 (nM) | Ensayo de<br>unión MOR<br>GTP v2 (<br>%I) | Ensayo de<br>MOR GTP<br>v1 % de<br>Basal | Ensayo de<br>MOR GTP<br>v1 (% I) |
|         | 208             |   |   |   |   |   | 475,00                                   | 1,00                             |
|         | 209             |   |   |   |   |   | 295,00                                   | 10,00                            |
| 10      | 210             |   |   |   |   |   | 414,00                                   | 10,00                            |
|         | 211             |   |   |   |   |   | 371,00                                   | 10,00                            |
|         | 214             | 26000   |   |   |   |   | 295,00                                   | 3,00                             |
|         | 215             | 1060  |   |   |   |   | 606,00                                   | 1,00                             |
|         | 216             | 16  |   |   |   |   | 666,00                                   | 1,00                             |
| 15      | 217             | 82  |   |   |   |   | 599,00                                   | 1,00                             |
|         | 218             | 20  |   |   |   |   | 599,00                                   | 1,00                             |
|         | 219             | 3560  |   |   |   |   | 611,00                                   | 1,00                             |
|         | 221             | 308   |   |   |   |   | 427,00                                   | 13,00                            |
|         | 223             | 56  |   |   |   |   | 495,00                                   | 1,00                             |
| 20      | 224             | 103   |   |   |   |   | 694,00                                   | 1,00                             |
|         | 225             | 2190  |   |   |   |   | 657,00                                   | 1,00                             |
|         | 226             |   | > 10.000                                      | 19,71                                     |   |   |  |                                  |
|         | 227             |   | >10.000                                       | 66,56                                     | 60,8  | 36,00                                     |  |                                  |
|         | 230             |   |   | 48,93                                     |   |   |  |                                  |
| 25      | 239             |   | > 10.000                                      |   |   |   |  |                                  |
|         | 242             |   | >10.000                                       | 91,45                                     |   |   |  |                                  |
|         | 246             |   | 0,3   | 47,01                                     | 4,5   | 21,30                                     |  |                                  |
|         | 247             |   | 44  | 41,89                                     |   |   |  |                                  |
|         | 248             |   | 15  | 31,72                                     |   |   |  |                                  |
| 30      | 249             |   | 8   | 20,14                                     |   |   |  |                                  |
|         | 250             |   | 10  | 34,93                                     |   |   |  |                                  |
|         | 251             |   | 18  | 53,94                                     |   |   |  |                                  |
|         | 252             |   | 32,1  | 66,00                                     | 4,15  | 24,00                                     |  |                                  |
|         | 253             |   | 1,35  | 52,00                                     | 251   | 28,00                                     |  |                                  |
| 35      | 254             |   | 6,27  | 62,00                                     | 316   | 42,00                                     |  |                                  |
|         | 255             |   | 13,1  | 54,00                                     | 3,48  | 33,00                                     |  |                                  |
|         | 256             |   | >10.000                                       | 89,19                                     | 13  | 29,40                                     |  |                                  |
|         | 257             |   | 7,4   | 48,88                                     | 3,9   | 10,96                                     |  |                                  |
|         | 260             |   | >10.000                                       | 100,97                                    | 1,5   | 2,89                                      |  |                                  |
| 40      | 261             |   | 21  | 30,04                                     | 17  | 5,88                                      |  |                                  |
|         | 267             |   | 6   | 31,76                                     |   |   |  |                                  |
|         | 269             |   | 86  | 21,18                                     | 48  | 1,00                                      |  |                                  |
|         | 270             |   | 1000  | 63,51                                     | 56  | 6,61                                      |  |                                  |
|         | 275             |   | 3   | 72,08                                     |   |   |  |                                  |
| 45      | 286             |   | 2,6   | 34,65                                     |   |   |  |                                  |
|         | 287             |   | >10.000                                       | 84,50                                     |   |   |  |                                  |
|         | 288             |   | >10.000                                       | 74,54                                     |   |   |  |                                  |
|         | 289             |   | >10.000                                       | 86,27                                     |   |   |  |                                  |
| 50      | 290             |   | >10.000                                       | 52,41                                     |   |   |  |                                  |
|         | 291             |   | >10.000                                       | 96,52                                     |   |   |  |                                  |
|         | 295             |   | 2,2   | 71,66                                     | 1,4   | 8,21                                      |  |                                  |
|         | 296             |   | 7,9   | 69,41                                     | 2,2   | 9,35                                      |  |                                  |
| 55      | 299             |   | 2,3   |   | 1,0   | 12,11                                     |  |                                  |
|         | 300             |   | 32  |   | 2,6   | 15,40                                     |  |                                  |
|         | 301             |   | >10.000                                       | 109,56                                    | 2,6   | 76,20                                     |  |                                  |
|         | 303             |   | 95  | 23,85                                     | 30  | 1,00                                      |  |                                  |
| 60      | 309             |   |   |   | 23,0  | 47,00                                     |  |                                  |
|         | 310             |   |   |   | 3920  | 51,00                                     |  |                                  |
|         | 311             |   | 1,02  | 41,00                                     |   |   |  |                                  |
|         | 312             |   |   |   | 58,7  | 35,00                                     |  |                                  |
| 65      | 313             |   | 5,03  | 49  | 50,6  | 29,00                                     |  |                                  |
|         | 316             |   |   |   | 24,1  | 76  |  |                                  |

Ejemplo 8

*Ensayo In Vivo de Producción Fecal inducida por Estrés (producción fecal durante 1 h)*

5 Este ensayo evalúa la producción fecal en ratones con estrés de ambiente nuevo con la de controles aclimatados.

10 Métodos: Se usaron ratones adultos macho Crl:CD-1(ICR), que pesaban 30-35 g en estos estudios, con un mínimo de 10 ratones por grupo de dosis. Se asignó un grupo de ratones como controles “no estresados” o  
 15 aclimatados. Estos ratones de control se transportaron de alojamiento en colonia, en el que se alojaron 3/jaula en jaulas de policarbonato con acceso a alimento y agua a voluntad, a la sala de procedimiento. Los ratones se retiraron de sus jaulas de alojamiento y se alojaron individualmente en jaulas de 20 cm de anchura x 20 cm de  
 20 profundidad x 15 cm de altura, equipadas con un fondo de malla de alambre en las que permanecieron durante un periodo de 16 -18 horas de aclimatación a su nuevo ambiente. Se permitió a los ratones acceso a alimento y agua a voluntad durante la aclimatación. Los otros grupos de ratones se asignaron a grupos de tratamiento no aclimatados o “estresados”. Cada ratón de cada grupo se pesó y se le administró vehículo, o compuesto de ensayo, por vía  
 25 intragástrica por intubación oral en metilcelulosa 0,5 %. Se permitió a los ratones acceso al agua solamente a voluntad durante el periodo de ensayo. Después de las administraciones de compuesto, los ratones aclimatados (control) así como los no aclimatados (estresados) se alojaron individualmente en una jaula de 20 cm de anchura x 20 cm de profundidad x 15 cm de altura, con un fondo de malla de alambre. Se colocó un cartón absorbente bajo las jaulas. El número de sedimentos fecales excretado por cada ratón se determinó a intervalos cada hora después de la colocación de los ratones en las jaulas individuales. Datos en Bruto = N° de sedimentos fecales/ratón/hora. La producción media de sedimentos fecales para cada grupo de ensayo se calculó y los resultados se expresaron como porcentaje de la producción de sedimentos fecales media del grupo de control (el grupo aclimatado no estresado, al que sólo se administró vehículo). Se realizó ANOVA y se usó Ensayo de Comparación Múltiple de Tukey para comparar las medias, que se consideraron significativamente diferentes cuando P < 0,05. Los datos se muestran en las Tablas X, XI y XII.

30

TABLA X

| 35 | N° de compuesto | Dosis (mg/kg) | Producción Fecal (N° de sedimentos) |      |           |                     |                           |                       |
|----|-----------------|---------------|-------------------------------------|------|-----------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
|    |                 |               | control                             | EAN  | compuesto | % de EAN de control | % de compuesto de control | % de compuesto de EAN |
|    | 18              | 30            | 2,3                                 | 3,8  | 3,1       | 166,7               | 137,8                     | 82,7                  |
|    | 50              | 30            | 2,3                                 | 7,0  | 3,3       | 304,3               | 143,5                     | 47,1                  |
| 40 | 55              | 30            | 3,9                                 | 14,1 | 8,3       | 361,5               | 212,8                     | 58,9                  |
|    | 57              | 30            | 3,9                                 | 14,1 | 7,6       | 361,5               | 194,9                     | 53,9                  |
|    | 58              | 30            | 2,3                                 | 7,0  | 3,9       | 304,3               | 169,6                     | 55,7                  |
|    | 75              | 30            | 3,1                                 | 9,1  | 6,4       | 293,5               | 206,5                     | 70,3                  |
|    | 75              | 30            | 1,9                                 | 3,9  | 1,4       | 206,7               | 73,3                      | 35,5                  |
| 45 | 78              | 30            | 3,6                                 | 7,3  | 3,3       | 202,8               | 91,7                      | 45,2                  |
|    | 79              | 30            | 3,6                                 | 7,3  | 7,1       | 202,8               | 197,2                     | 97,3                  |
|    | 80              | 30            | 3,6                                 | 7,3  | 5,5       | 202,8               | 152,8                     | 75,3                  |
|    | 80              | 30            | 3,9                                 | 13,1 | 10,3      | 335,9               | 264,1                     | 78,6                  |
|    | 85              | 30            | 5,4                                 | 12,0 | 7,9       | 222,2               | 146,3                     | 65,8                  |
| 50 | 87              | 30            | 7,3                                 | 12,9 | 10,3      | 176,7               | 141,1                     | 79,8                  |
|    | 89              | 30            | 5,0                                 | 11,6 | 6,4       | 232,0               | 128,0                     | 55,2                  |
|    | 90              | 30            | 3,1                                 | 12,9 | 10,3      | 416,1               | 332,3                     | 79,8                  |
|    | 91              | 30            | 3,1                                 | 12,9 | 8,9       | 416,1               | 287,1                     | 69,0                  |
|    | 92              | 30            | 3,6                                 | 11,1 | 9,2       | 308,3               | 255,6                     | 82,9                  |
| 55 | 93              | 30            | 3,6                                 | 11,1 | 5,0       | 308,3               | 138,9                     | 45,0                  |
|    | 94              | 30            | 2,7                                 | 9,1  | 9,4       | 337,0               | 348,1                     | 103,3                 |
|    | 95              | 30            | 2,7                                 | 9,1  | 8,5       | 337,0               | 314,8                     | 93,4                  |
|    | 97              | 30            | 7,3                                 | 12,9 | 4,8       | 176,7               | 65,8                      | 37,2                  |
|    | 102             | 30            | 5,7                                 | 15,0 | 3,4       | 263,2               | 59,6                      | 22,7                  |
| 60 | 103             | 30            | 7,3                                 | 12,9 | 10,2      | 176,7               | 139,7                     | 79,1                  |
|    | 107             | 30            | 5,7                                 | 15,0 | 13,1      | 263,2               | 229,8                     | 87,3                  |
|    | 111             | 30            | 7,2                                 | 10,3 | 4,4       | 143,1               | 60,8                      | 42,5                  |
|    | 112             | 30            | 7,2                                 | 10,3 | 7,2       | 143,1               | 100,0                     | 69,9                  |
|    | 114             | 30            | 7,2                                 | 10,3 | 7,8       | 143,1               | 108,3                     | 75,7                  |
| 65 | 118             | 30            | 5,4                                 | 12,0 | 7,2       | 222,2               | 133,7                     | 60,2                  |
|    | 133             | 30            | 5,5                                 | 12,1 | 9,9       | 220,0               | 180,0                     | 81,8                  |

(continuada)

|    | Nº de compuesto | Dosis (mg/kg) | Producción Fecal (Nº de sedimentos) |      |           | % de EAN de control | % de compuesto de control | % de compuesto de EAN |
|----|-----------------|---------------|-------------------------------------|------|-----------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
|    |                 |               | control                             | EAN  | compuesto |                     |                           |                       |
| 5  | 143             | 10            | 3,7                                 | 13,6 | 9,1       | 367,6               | 245,9                     | 66,9                  |
|    | 143             | 30            | 7,5                                 | 9,2  | 5,2       | 122,7               | 69,3                      | 56,5                  |
|    | 144             | 30            | 3,7                                 | 13,6 | 11,5      | 367,6               | 310,8                     | 84,6                  |
| 10 | 178             | 30            | 3,2                                 | 8,8  | 5,5       | 275,0               | 171,9                     | 62,5                  |
|    | 192             | 10            | 5,4                                 | 12,5 | 10,5      | 231,5               | 194,4                     | 84,0                  |
|    | 194             | 10            | 5,4                                 | 12,5 | 11,8      | 231,5               | 218,5                     | 94,4                  |
|    | 194             | 30            | 8,1                                 | 11,0 | 4,2       | 135,8               | 51,9                      | 38,2                  |
|    | 194             | 30            | 3,1                                 | 4,8  | 4,9       | 154,3               | 157,5                     | 102,1                 |
| 15 | 194             | 30            | 3,7                                 | 14,0 | 6,2       | 378,4               | 167,6                     | 44,3                  |
|    | 196             | 10            | 3,7                                 | 14,0 | 9,2       | 378,4               | 248,6                     | 65,7                  |
|    | 196             | 30            | 1,1                                 | 9,5  | 4,3       | 863,6               | 390,9                     | 45,3                  |
|    | 199             | 10            | 2,7                                 | 10,5 | 9,1       | 388,9               | 337,0                     | 86,7                  |
|    | 199             | 10            | 3,8                                 | 13,1 | 10,8      | 344,7               | 284,2                     | 82,4                  |
| 20 | 205             | 30            | 3,3                                 | 9,5  | 2,3       | 287,9               | 70,7                      | 24,6                  |
|    | 206             | 10            | 3,8                                 | 13,1 | 8,6       | 344,7               | 226,3                     | 65,6                  |
|    | 207             | 10            | 5,6                                 | 9,4  | 8,3       | 167,9               | 148,2                     | 88,3                  |
|    | 207             | 10            | 7,7                                 | 13,0 | 5,0       | 168,8               | 64,9                      | 38,5                  |
|    | 207             | 10            | 5,7                                 | 12,8 | 6,6       | 225,9               | 116,5                     | 51,6                  |
| 25 | 207             | 10            | 2,9                                 | 12,8 | 5,3       | 441,4               | 182,8                     | 41,4                  |
|    | 207             | 30            | 3,5                                 |      | 3,2       |                     | 91,4                      |                       |
|    | 207             | 30            | 3,5                                 | 13,0 | 6,4       | 371,4               | 184,1                     | 49,6                  |
|    | 216             | 10            | 3,6                                 | 10,3 | 4,9       | 286,1               | 136,1                     | 47,6                  |
|    | 218             | 30            | 2,7                                 | 10,5 | 3,7       | 388,9               | 137,6                     | 35,4                  |
| 30 | 223             | 30            | 3,1                                 | 4,8  | 5,0       | 154,3               | 160,7                     | 104,2                 |
|    | 224             | 10            | 3,6                                 | 6,9  | 3,5       | 191,7               | 97,2                      | 50,7                  |
|    | 225             | 30            | 3,1                                 | 4,8  | 7,3       | 154,3               | 234,7                     | 152,1                 |

Tabla XI: Ensayo de Producción de Sedimentos Fecales de Ratón dependiente de Dosis

|    | Nº de sedimentos |         |      | Compuesto (mg)     |      |     |     |     |     |     |      |      |
|----|------------------|---------|------|--------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
|    | Nº de comp.      | control | EAN  | EAN (% de control) | 0,3  | 0,5 | 1,0 | 3,0 | 5,0 | 6,0 | 10,0 | 30,0 |
| 35 | 75               |         |      | 235,7              |      |     |     |     |     |     |      |      |
| 40 | 93               | 2,7     | 8,3  | 307,4              |      |     |     | 6,2 |     |     | 5,5  | 3,2  |
| 45 | 97               | 6,1     | 11,6 | 190,2              |      |     |     | 14  |     |     | 7,5  | 3,5  |
|    | 97               | 4,8     | 10,1 | 210,4              |      |     |     | 9,1 |     |     | 10,4 | 2,3  |
|    | 102              | 5,3     | 10,7 | 201,9              |      |     |     | 6,9 |     |     | 4,5  | 2,22 |
| 50 | 114              | 3,4     | 10   | 294,1              |      |     |     | 9,6 |     |     | 7,7  | 5,4  |
|    | 200              | 3,556   | 8,8  | 247,5              |      |     |     | 8,1 |     |     | 8,2  | 5,8  |
|    | 207              | 5,2     | 11,4 | 219,2              | 11,4 |     |     | 12  |     |     | 4,9  |      |
|    | 207              | 4,8     | 8,6  | 179,2              |      | 9,4 |     |     | 8,6 |     | 6,7  |      |
|    | 207              | 3,4     | 10,8 | 317,6              |      |     |     |     |     | 7,5 | 5,5  | 3,5  |
| 55 | 207              | 3,6     | 6,5  | 180,6              |      |     |     | 7,3 |     |     | 4,8  | 3,4  |
|    | 224              | 2,2     | 9,6  | 436,4              |      |     | 7,6 | 7,2 |     |     | 4,2  |      |

TABLA XII: Ensayo de Producción de Sedimentos Fecales de Ratón dependiente de Dosis: Resultados Computados

| Nº de<br>Compuesto | Compuesto (% de control) |       |     |       |       |       |       |      |     |     | Compuesto (% de EAN) |       |     |       |       |       |  |  |  |  |
|--------------------|--------------------------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|------|-----|-----|----------------------|-------|-----|-------|-------|-------|--|--|--|--|
|                    | 0,3                      | 0,5   | 1,0 | 3,0   | 5,0   | 6,0   | 10,0  | 30,0 | 0,3 | 0,5 | 1,0                  | 3,0   | 5,0 | 6,0   | 10,0  | 30    |  |  |  |  |
| 75                 |                          |       |     | 223,8 |       |       | 188,1 | 100  |     |     |                      |       |     |       |       |       |  |  |  |  |
| 93                 |                          |       |     | 229,6 |       |       | 203,7 | 119  |     |     |                      | 74,7  |     |       | 66,27 | 38,55 |  |  |  |  |
| 97                 |                          |       |     | 228,2 |       |       | 123,0 | 57   |     |     |                      | 119   |     |       | 64,66 | 30,17 |  |  |  |  |
| 97                 |                          |       |     | 189,6 |       |       | 216,7 | 48   |     |     |                      | 90,1  |     |       | 103   | 22,77 |  |  |  |  |
| 102                |                          |       |     | 130,2 |       |       | 84,9  | 42   |     |     |                      | 64,5  |     |       | 42,06 | 20,77 |  |  |  |  |
| 114                |                          |       |     | 282,4 |       |       | 226,5 | 159  |     |     |                      | 96    |     |       | 77    | 54    |  |  |  |  |
| 200                |                          |       |     | 227,8 |       |       | 230,6 | 163  |     |     |                      | 92,05 |     |       | 93,18 | 65,91 |  |  |  |  |
| 207                | 219,2                    |       |     | 228,8 |       |       | 94,2  |      | 100 |     |                      | 104,4 |     |       | 42,98 |       |  |  |  |  |
| 207                |                          | 195,8 |     |       | 179,2 |       | 139,6 |      |     | 109 |                      |       | 100 |       | 77,91 |       |  |  |  |  |
| 207                |                          |       |     |       |       | 220,6 | 161,8 | 103  |     |     |                      |       |     | 69,44 | 50,93 | 32,41 |  |  |  |  |
| 207                |                          |       |     | 202,8 |       |       | 133,3 | 94   |     |     |                      | 112,3 |     |       | 73,85 | 52,31 |  |  |  |  |
| 224                |                          |       |     | 327,3 |       |       | 190,9 |      |     |     | 79,17                | 75    |     |       | 43,75 |       |  |  |  |  |

Ejemplo 9

*Ensayo In Vivo: Tránsito del Tracto GI Completo Inducido por Estrés (ensayo del tiempo de tránsito de 6 horas)*

5 Métodos: Los animales usados en estos estudios son ratones CD-1 macho, peso medio ~30 g. Procedimiento: Se alojó a ratones en LAM en ciclo de luz/oscuridad de 12h/12h, con agua y alimento a voluntad. El día de los experimentos, se colocaron los ratones asignados al grupo de control "aclimatado" (no estresado) en jaulas de fondo de malla de alambre individuales, se proporcionó alimento y agua a voluntad. El grupo de control  
10 aclimatado estuvo en este nuevo ambiente durante 16-18 horas antes del comienzo del ensayo. El día del experimento, los ratones asignados a grupos experimentales se alojaron en jaulas de alojamiento, se transportaron a la sala de procedimiento y permanecieron en sus jaulas de alojamiento hasta el comienzo de la parte de tránsito del estudio. Se suministró por vía intragástrica a los ratones compuestos (el volumen permanece constante a 0,1 ml/10 g de peso corporal) por sonda oral 30 minutos antes de que se administrara carmín (un colorante rojo vital que no tiene las propiedades absorbentes de fármaco del carbón) (0,25 ml, carmín 6 % en metilcelulosa 0,5 %). Después de que se administrara el marcador de carmín cada ratón se colocó en la jaula de nuevo ambiente. Una hora después de la administración del carmín, se registró la producción de sedimento fecal de cada animal. A intervalos de una hora a continuación se examinaron los sedimentos fecales con respecto a la presencia de colorante de carmín. El número de ratones que excretó un sedimento fecal que contenía carmín al final de cada hora después de la administración de carmín se registró hasta que todos los ratones habían excretado carmín en un sedimento fecal o al final de las 6 horas después de la administración de carmín, lo que ocurriera primero. Una variante de este paradigma de estrés de ambiente nuevo (EAN) es usar los mismos procedimientos de administraciones de compuesto y colorante, pero usar restricción (confinamiento en un tubo de plástico pequeño durante 3 horas) como un factor de estrés (ER = estrés de restricción), seguido de 2 horas en una jaula individual (tiempo de tránsito fecal total de 5 horas. Los datos se muestran en la Tabla XIII. Los datos originales son cuantales, es decir un ratón en el grupo de tratamiento mostró o no tránsito del tracto GI completo (excretar heces coloreadas). El ensayo de tránsito del tracto GI completo de ratón (TGICR) puede por lo tanto realizarse en ratones que están todos aclimatados (no estresados), en cuyo caso los datos se expresan como % del control (solamente vehículo) o en ratones que se exponen a EAN o ER, en cuyos casos los datos se expresan como % del grupo de ER o EAN tratado con vehículo. Los datos se muestran en la Tabla XIII.

Tabla XIII

| Ensayo de tránsito de tracto GI completo de ratón (TGICR o TGICR-EAN o TGICR-ER*) |            |      |   |   |  |
|---|------------|------|---|---|--|
| Nº de compu esto  | dosis (mg) | vía  | Tránsito GI completo TGICR-EAN de 6 horas (% EAN) | Tránsito GI completo TGICR de 6 horas % control | Tránsito GI completo TGICR-ER de 5 horas (% de ER) |
| 4   | 20         | p.o. |   |   | 100  |
| 18  | 30         | p.o. | 80  |   |  |
| 75  | 30         | p.o. |   | 125   |  |
| 75  | 60         | p.o. |   | 0   |  |
| 75  | 100        | p.o. |   | 0   |  |
| 227   | 20         | p.o. |   |   | 100  |
| 242   | 20         | p.o. |   |   | 100  |
| 261   | 20         | p.o. |   |   | 103,6  |
| 270   | 20         | p.o. |   |   | 112,5  |
| 289   | 20         | p.o. |   |   | 14,1   |

\* ER = estrés de restricción; EAN = estrés de ambiente nuevo

Ejemplo 10

*Ensayo In Vivo: Tránsito del tracto GI superior*

60 Métodos: Los animales usados en estos estudios fueron ratones CD-1 macho, peso medio ~30 g. Se alojó a los ratones en ciclo de luz/oscuridad de 12h/12h, alimento y agua a voluntad. El día del experimento se asignó a los ratones a grupos experimentales, incluyendo un grupo solamente con vehículo (= control). A los 30 minutos antes de la administración de colorante de carmín, se suministró a los animales vehículo o vehículo más compuesto, se devolvió a los ratones a sus jaulas de alojamiento después de la administración del fármaco. Después de la administración del carmín, los animales se devolvieron a sus jaulas de alojamiento (no estresados) o se colocaron individualmente en las mismas jaulas de metal que se usaron en la producción fecal o tránsito de tracto GI completo para inducir un estrés de ambiente nuevo. Una hora después de la administración del carmín, se sacrificó a los

ratones por dislocación cervical, se abrió el abdomen a la mitad del vientre, se retiró el intestino delgado desde el píloro hasta el ciego, se dividió el mesenterio para desplegar el intestino recto y plano, sin estirar. La longitud del intestino total y la longitud del intestino teñido con carmín se midieron para determinar el porcentaje del tracto GI superior sobre el que se había producido tránsito como sigue:  $\{(Longitud\ de\ intestino\ teñido\ con\ carmín)/(longitud\ Total\ de\ intestino)\} \times 100 = \% \text{ de tránsito GI superior}$ . Los datos expresados fueron medias del grupo  $\pm$  DT (o e.t.m.) y los datos se expresaron como porcentaje de control. Estadística: ANOVA con el ensayo post-hoc de Tukey-Kramer y las medias se consideraron significativamente diferentes cuando  $P < 0,05$ . Los datos se presentan en la Tabla XIV.

Tabla XIV

## Ensayo de Tránsito GI Superior de Ratón (TGISR)

| Nº de compuestos | dosis (mg) | vía  | tránsito GI superior (% de control) |
|------------------|------------|------|-------------------------------------|
| 8                | 30         | p.o. | 77,3                                |
| 17               | 30         | p.o. | 37,3                                |
| 18               | 10         | p.o. | 99,6                                |
| 18               | 50         | p.o. | 69,9                                |
| 18               | 5          | p.o. | 94,2                                |
| 18               | 25         | p.o. | 83,0                                |
| 18               | 100        | p.o. | 41,2                                |
| 18               | 30         | p.o. | 37,5                                |
| 18               | 30         | p.o. | 53,1                                |
| 48               | 30         | p.o. | 102,1                               |
| 75               | 30         | p.o. | 71,1                                |
| 75               | 60         | p.o. | 56,0                                |
| 75               | 100        | p.o. | 45,6                                |
| 227              | 30         | p.o. | 93,9                                |
| 256              | 30         | p.o. | 89,7                                |
| 261              | 30         | p.o. | 87,7                                |
| 270              | 30         | p.o. | 96,5                                |
| 287              | 30         | p.o. | 66,4                                |
| 289              | 30         | p.o. | 76,4                                |
| 315              | 30         | p.o. | 94,5                                |

## Ejemplo 11

*Ensayo de hiperalgesia visceral*

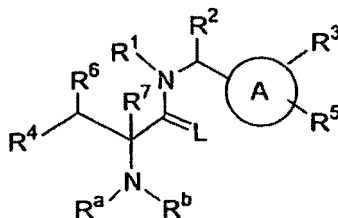
Método: Se implantaron electrodos EMG crónicamente en ratas en los músculos de la pared abdominal anterior. La distensión de un globo intracolónico, usando un aparato de barostato, indujo aumentos en los registros de EMG que se relacionan con la presión. Las respuestas del control se comparan con estimulación repetida 4 horas después de que se administre zymosan al colon (Figura 1). Se considera que los animales con respuestas visceromotoras 10 % superiores durante al menos dos presiones de distensión muestran hiperalgesia visceral.

El compuesto 18 en 5 ratas a distensiones repetidas a 5,32 kPa administrado a 30 mg/kg, i.p., bloqueó la respuesta hiperalgésica a la distensión de globo colorrectal después de zymosan (Figura 2 y Figura 3).

La actividad agonista o antagonista de los compuestos de la invención en el receptor opioide kappa puede determinarse por procedimientos conocidos, por ejemplo, por el procedimiento descrito en S. Giuliani, A. Lecci, M. Tramontana, C. A. Maggi, Role of kappa opioid receptors in modulating cholinergic twitches in the circular muscle of guinea-pig colon. Brit J Pharmacol 119, 985-9 (Nov, 1996).

## REIVINDICACIONES

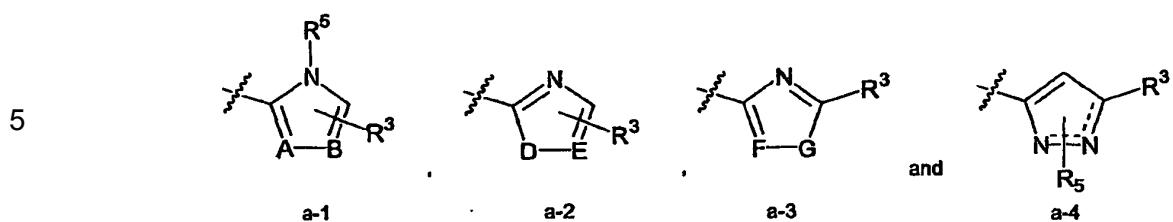
1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en el que:

- 20 **R<sup>1</sup>** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que cuando **R<sup>1</sup>** es fenilalquilo (C<sub>1-6</sub>), el fenilo está opcionalmente condensado a un heterociclilo o cicloalquilo;
- 25 en la que cuando **R<sup>1</sup>** es alquilo C<sub>1-2</sub>, dicho alquilo C<sub>1-2</sub> está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, trifluorometilo y carboxi;
- 30 y adicionalmente, en la que cuando **R<sup>1</sup>** es alquilo C<sub>3-6</sub>, dicho alquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, trifluorometilo y carboxi;
- 35 en la que el cicloalquilo y el heterociclilo de alquilo C<sub>1-2</sub> y alquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, trifluorometilo, carboxi, arilalcoxycarbonilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo y aminosulfonilo;
- 40 además, en la que el cicloalquilo y el heterociclilo de **R<sup>1</sup>** están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>); alcoxi C<sub>1-6</sub>; aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>); aril C<sub>6-10</sub>-alcoxi (C<sub>1-6</sub>); arilo C<sub>6-10</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C<sub>6-10</sub>; heteroariloxi; cicloalquiloxi; heterocicliloxi; amino; alquilamino C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclilcarbonilo; carboxi; alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>; alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;
- 45 con la condición de que no más de un sustituyente **R<sup>11</sup>** se seleccione entre el grupo que consiste en aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>); aril C<sub>6-10</sub>-alcoxi (C<sub>1-6</sub>); arilo C<sub>6-10</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C<sub>6-10</sub>; heteroariloxi; cicloalquiloxi; arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en la que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclilcarbonilo y heterocicliloxi;
- 50 **R<sup>2</sup>** es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-8</sub>), aril C<sub>6-10</sub>-alcoxi (C<sub>1-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-8</sub>); en la que el grupo arilo C<sub>6-10</sub> en los sustituyentes que contienen arilo C<sub>6-10</sub> de **R<sup>2</sup>** están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi; y, en la que los sustituyentes alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> de arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino o arilo;
- 55 **A** es seleccionado del grupo consistente del sistema de anillos **a-1**, **a-2**, **a-3**, y **a-4**, opcionalmente sustituido con **R<sup>3</sup>** y **R<sup>5</sup>**;



- 10 en el que  
 A-B es seleccionado del grupo consistente de N-C, C-N y C-C;  
 D-E es seleccionado del grupo consistente de O-C y S-C;  
 F-G es seleccionado del grupo consistente de N-O y C-O;
- 15 **R<sup>3</sup>** es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalqueno (C<sub>2-6</sub>), arilalquino (C<sub>2-6</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalqueno (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquino (C<sub>2-6</sub>), amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, trifluorometilo y halógeno;
- 20 en el que el arilo, heteroarilo y el arilo y heteroarilo de arilalquilo (C<sub>1-6</sub>), arilalqueno (C<sub>2-6</sub>), arilalquino (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalqueno (C<sub>2-6</sub>), heteroarilalquino (C<sub>2-6</sub>), arilamino, heteroarilamino, ariloxi, y heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes de flúor o uno a tres sustituyentes seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, C<sub>6-10</sub>aril (C<sub>1-6</sub>)alquilo, C<sub>6-10</sub>aril (C<sub>1-6</sub>)alcoxi, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalcoxi (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C<sub>6-10</sub>, heteroariloamino, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino, carboxialquilamino (C<sub>1-6</sub>), carboxi, alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbonilamino C<sub>1-6</sub>, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, carboxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>), ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilosulfonilo C<sub>1-6</sub>, y alquilosulfonilamino C<sub>1-6</sub>; siempre que no más de uno de dichos sustituyentes en la porción arila o heteroarila de R<sup>3</sup> sea seleccionado del grupo consistente de C<sub>6-10</sub>aril(C<sub>1-6</sub>)alquilo, C<sub>6-10</sub>aril(C<sub>1-6</sub>)alcoxi, arilo C<sub>6-10</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilalcoxi (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C<sub>6-10</sub>, y heteroarilamino;
- 30 y en el que alquilo C<sub>1-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub> del arilalquilo (C<sub>1-6</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, (C<sub>1-6</sub> alquil)<sub>2</sub>amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>), di(C<sub>1-4</sub>)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C<sub>1-4</sub>), y heteroarilalcoxi (C<sub>1-4</sub>);
- 35 **R<sup>4</sup>** es arilo C<sub>6-10</sub> o un heteroarilo seleccionado del grupo consistente de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinilizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;
- 40 en el que R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de R<sup>41</sup> seleccionados independientemente del grupo consistente de (C<sub>1-6</sub>)alquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; alcoxi (C<sub>1-6</sub>); fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>); fenilalquilcarboniloxi (C<sub>1-6</sub>) en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino; un heteroarilalquilcarboniloxi (C<sub>1-6</sub>) de 5 miembros no fusionado; un heteroarilo de 5 miembros no fusionado; hidroxilo; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; heterociclicarbonilo
- 45 en donde el heterociclico es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclico está unido al carbono del carbonilo por un átomo de nitrógeno; carboxi; o ciano; y en el que la porción fenila del fenilalquilcarboniloxi (C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituida con (C<sub>1-6</sub>)alquilo (C<sub>1-6</sub>)alcoxi, halógeno, ciano, amino, o hidroxilo;
- 50 siempre que no más de un R<sup>41</sup> sea alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido con alquilamino C<sub>1-6</sub> o (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>amino; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; hidroxilo; carboxi; o un sustituyente que contenga fenilo- o heteroarilo;
- 55 **R<sup>5</sup>** es un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo A seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>6</sup>** es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>
- R<sup>7</sup>** es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>; alternativamente, cuando R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno distinto a hidrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;
- 60 **L** es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R<sup>d</sup>) en el que R<sup>d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>);
- 65 en el que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y heteroarilalquilo (C<sub>1-4</sub>) está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo



- que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y carboxi; carboxi; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-6</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en el que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; heterociclicarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometoxi; e hidroxil; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes alquilo C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en el que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; o heterociclicarbonilo, particularmente
- 5 en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en aril C<sub>6-10</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-4</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-4</sub>); en el que arilo C<sub>6-10</sub>, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo; carboxi; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>; alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub>; cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en el que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxilo; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>, más particularmente
- 10 en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilalquilo (C<sub>1-3</sub>), piridinilalquilo (C<sub>1-3</sub>) y furanilalquilo (C<sub>1-3</sub>); en el que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>; tetrazolilo, cicloalquilaminocarbonilo C<sub>3-6</sub>; hidroxialquilaminocarbonilo (C<sub>1-4</sub>); arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub> en el que arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>; y carboxi; con la condición de que no más de un R<sup>11</sup> sea arilaminocarbonilo C<sub>6-10</sub>, más particularmente
- 15 en el que R<sup>1</sup> es fenilmetilo, piridinilmetilo o furanilmetilo; en el que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R<sup>11</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metoxi; tetrazolilo; ciclopropilaminocarbonilo; (2-hidroxiet-1-il)aminocarbonilo; metoxicarbonilo; fenilaminocarbonilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con carboxi; morfolin-4-ilcarbonilo; y carboxi.
- 20
- 25 **3.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo (C<sub>1-4</sub>) y fenilalcoxi (C<sub>1-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-4</sub>); en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxil, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi, particularmente
- 30 en el que R<sup>2</sup> es un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>, más particularmente en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.
- 4.** El compuesto de la reivindicación 1 en el que el anillo A es a-1, particularmente en el que A-B de a-1 es N-C.
- 35
- 5.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno y arilo; en el que arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C<sub>1-3</sub>, ciano, hidroxil, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> y (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>amino, particularmente
- 40 en el que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, bromo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, yodo, carboxi, aminocarbonilo y ciano, más particularmente
- 45 en el que R<sup>3</sup> es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi, más particularmente en el que al menos un sustituyente de R<sup>3</sup> es fenilo, o
- 50 en el que R<sup>3</sup> es un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi.
- 6.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-6</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-6</sub>); hidroxil; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo; heterociclicarbonilo, en el que heterociclo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclo está unido al carbono carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxi; y ciano; con la condición de que no más de un sustituyente R<sup>41</sup> sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, hidroxil, carboxi o un sustituyente que contenga fenilo, particularmente
- 55 en el que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R<sup>41</sup> seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), alcoxi (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub> y aminocarbonilo; con la condición de que no más de un sustituyente R<sup>41</sup> sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil o un sustituyente que contenga fenilo, más particularmente en el que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y benciloxi, más particularmente
- 60 en el que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxil, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y
- 65

opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes metilo, más particularmente en el que R<sup>4</sup> es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C<sub>1-3</sub> o aminocarbonilo, y está sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes de metilo.

- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo, particularmente en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo, particularmente en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o metilo, particularmente en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; o, cuando cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es distinto de hidrógeno, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros, particularmente en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno o metilo, más particularmente en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno hidrógeno.
- 20 11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que L es O.
12. El compuesto de la reivindicación 1 que está presente en sus configuraciones RR, SS, RS y SR, particularmente en su configuración S,S.
- 25 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 5-([2-Amino-3-(4-barbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el compuesto es la sal de dihidrocloruro.
15. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el uso de tratar o aliviar un trastorno mediado por receptor opiode  $\mu$  o  $\delta$ , como:
- 40 dolor, en particular dolor mediado de forma central, dolor mediado de forma periférica, dolor relacionado con lesión de tejido blando o estructural, dolor relacionado con inflamación, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático, dolor agudo o dolor crónico, por ejemplo una afección de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, un síndrome de dolor post-apoplejía o una cefalea de migraña o en racimos o un trastorno gastrointestinal, en particular un síndrome diarreico, un trastorno de motilidad tal como síndrome del intestino irritable alterno, con diarrea predominante, estreñimiento predominante, íleo o estreñimiento postoperatorio o enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- 45

**Figura 1**

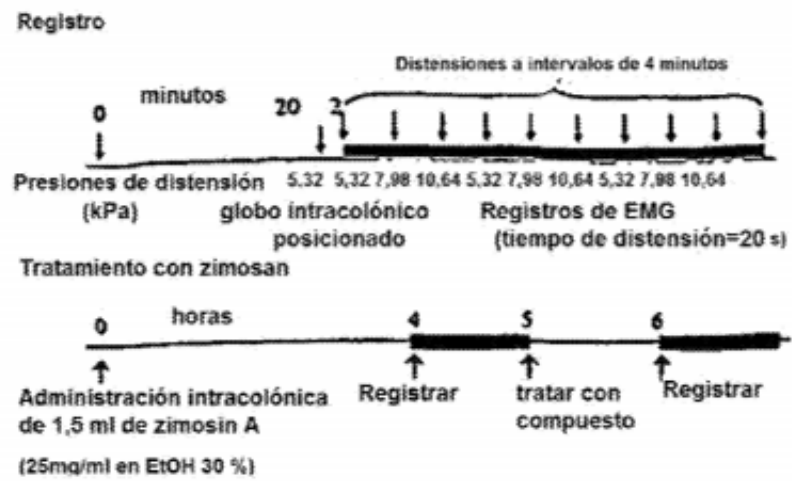


Figura 2

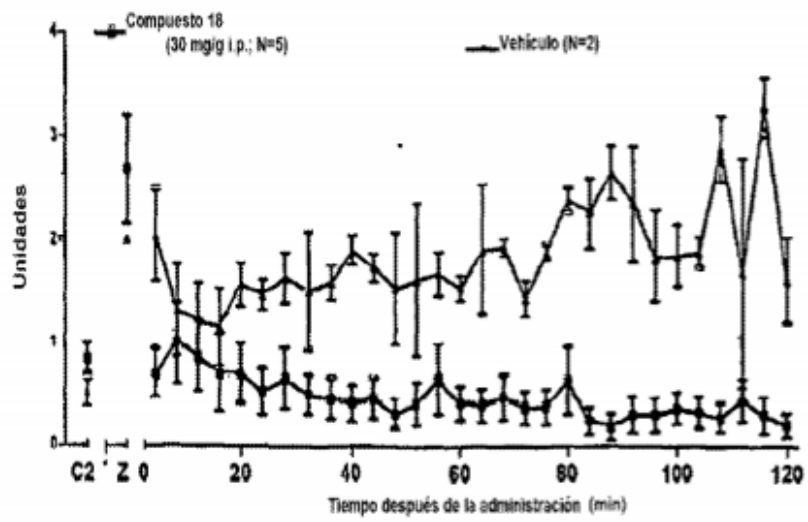


Figura 3

