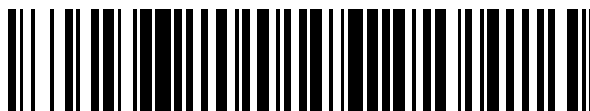


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 215**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2006 E 06746833 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 1889848**

54 Título: **Derivado morfínico sustituido con 7-carbamoilo-6,7-insaturado**

30 Prioridad:

25.05.2005 JP 2005151864

23.05.2006 WO PCT/JP2006/310231

10.03.2006 JP 2006065762

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

19.12.2014

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**INAGAKI, MASANAO;
HARA, SHIN-ICHIRO;
HAGA, NOBUHIRO;
TAMURA, YOSHINORI ;
GOTO, YOSHIHISA y
HASEGAWA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 525 215 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

Derivado morfinano sustituido con 7-carbamoilo-6,7-insaturado

5 La presente invención se refiere a derivados morfinano sustituidos con 7-carbamoilo-6,7-insaturado, que resultan útiles como agente para el tratamiento y/o la prevención de náusea, emesis, vómitos y/o estreñimiento, particularmente como agente para aliviar y/o prevenir un efecto secundario (émesis, vómitos y/o estreñimiento, etc.) inducido por un compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide de receptor de opioide μ).

10 Un agonista de receptor de opioide tal como la morfina y similares que se utiliza como analgésico resulta muy eficaz en un paciente con dolor de cáncer, pero como efecto secundario induce náusea severa, emesis, vómitos, estreñimiento, enuresis y picores. Se utilizan clínicamente diversos agentes antieméticos y antiestreñimiento pero no puede afirmarse que ninguno de ellos muestre un efecto suficiente y también se demanda un agente de alivio con excelentes efectos secundarios para mejorar la CDV del paciente.

15 La literatura de patentes nº 1 y nº 2, y la literatura no de patentes nº 1 describen que un derivado de morfinano resulta eficaz en el tratamiento o la prevención de la emesis y vómitos inducidos por un agonista de opioide μ , y la literatura no de patente nº 2 describe que los derivados morfinano con sustitución de 7-carbamoilo-6,7-saturado presentan antagonismo de receptor de opioide δ . Sin embargo, ninguna de dichas referencias de la literatura describe o sugiere el presente compuesto.

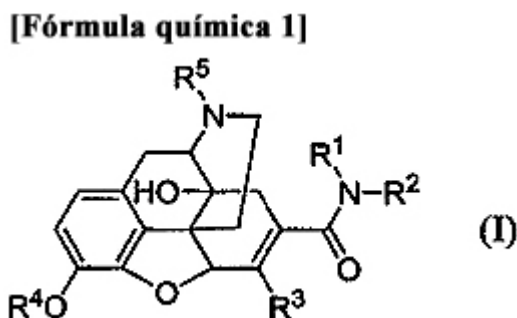
25 [Literatura de patente nº 1] solicitud publicada de patente internacional nº WO 2004-007503
 [Literatura de patente nº 2] solicitud publicada de patente internacional nº WO 95/13071
 [Literatura no de patente nº 1] Journal of Medicinal Chemistry 41:4177-4180, 1998
 [Literatura no de patente nº 2] Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 52(66):747-750, 2004

30 Los presentes inventores han encontrado derivados morfinano con sustitución de 7-carbamoilo-6,7-insaturado que resultan útiles como composición para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento.

35 La presente invención se refiere a compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 14, a una composición farmacéutica según la reivindicación 8, a una composición que presenta una actividad antagonista de receptor de opioide según la reivindicación 9, a una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10, 11, 13 y 15, y a un agente según la reivindicación 12.

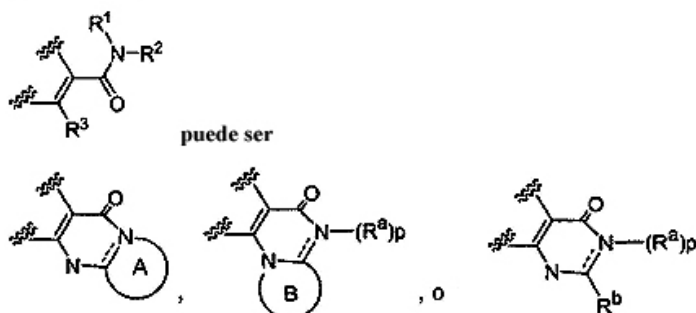
La presente invención proporciona:

(I) un compuesto representado por la fórmula (I):



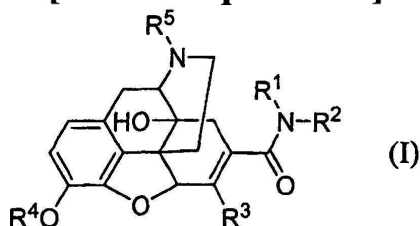
40 en la que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alqueno inferior sustituido opcionalmente, alquínilo inferior sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo inferior sustituido opcionalmente, acilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, cicloalqueno inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, un arilsulfonilo sustituido opcionalmente, o R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos formando un heterociclo sustituido opcionalmente,
 45 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alqueno inferior sustituido opcionalmente, alquínilo inferior sustituido opcionalmente, alcoxilo inferior sustituido opcionalmente, mercapto, alquilo inferior sustituido opcionalmente, amino sustituido opcionalmente, carbamoilo sustituido opcionalmente, acilo sustituido
 50 opcionalmente, aciloxi sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]



- 5 en la que el anillo A o el anillo B son, cada uno independientemente, heterociclo nitrogenado sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre adicionales en el anillo,
 la línea discontinua indica la presencia o la ausencia de un enlace,
 una línea discontinua indica la presencia de un enlace cuando p es 0,
 una línea discontinua indica la ausencia de un enlace cuando p es 1,
 10 R^a es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alquenilo inferior sustituido opcionalmente, o alquinilo inferior sustituido opcionalmente,
 y R^b es hidrógeno u oxo,
 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior,
 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior o alquenilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptada, o un solvato de los mismos,
 15 (1') un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 3]



- 20 en la que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alquenilo inferior sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente,
 o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterociclijo sustituido opcionalmente,
 25 R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alquenilo inferior sustituido opcionalmente, alquinilo inferior sustituido opcionalmente, alcoxi inferior sustituido opcionalmente, mercapto, alquiltio inferior sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente,
 R^4 es hidrógeno o alquilo inferior,
 y R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior o alquenilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptada, o un solvato de los mismos,
 30 (2) el compuesto según (1) o (1'), en el que R^3 es hidroxilo,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptada de los mismos,
 (3) el compuesto según (1) o (1'), en el que R^3 es amino sustituido opcionalmente,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptada de los mismos,
 35 (4) el compuesto según (1) o (1'), en el que R^3 es amino sustituido con arilsulfonilo sustituido opcionalmente,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptada de los mismos,
 (5) el compuesto según cualquiera de entre (1) y (4), y (1'), en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es alquilo inferior sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, y R^5 es ciclopropilmetilo,
 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptada de los mismos,
 (6) el compuesto según cualquiera de entre (1) y (5), y (1'), en el que R^1 es hidrógeno, R^2 es alquilo inferior sustituido opcionalmente

con alcoxi inferior o con un grupo heterocíclico que se sustituye opcionalmente con arilo, fenilo sustituido opcionalmente

con alquilo inferior o alcoxi inferior, cicloalquilo sustituido con alquilcarbonilo inferior o un grupo heterocíclico sustituido con alcoxi inferior o arilo, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es ciclopropilmetilo,

5 o una sal o solvato farmacéuticamente acepTabla de los mismos,

(7) una composición farmacéutica que contiene el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos,

(8) una composición que presenta actividad antagonista de receptor de opioide, que contiene el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos,

10 (9) una composición para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento, que contiene el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos,

(10) una composición para el alivio y/o la prevención de un efecto secundario inducido por un compuesto que presenta actividad antagonista de receptor de opioide, que contiene el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos,

15 (11) una composición para el tratamiento y/o la prevención según (10), en la que el efecto secundario es la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento,

(12) un agente para el tratamiento y/o la prevención según (10) o (11), en el que el compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide es la morfina, la oxycodona, o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato, de los mismos,

20 (13) utilización del compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento,

(14) utilización del compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o solvato, de los mismos para la producción de un medicamento destinado al alivio y/o a la prevención de un efecto secundario inducido por un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide,

25 (15) un método para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento, que comprende administrar el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato de los mismos,

30 (16) un método para aliviar y/o prevenir un efecto secundario inducido por un compuesto que presenta actividad antagonista de receptor de opioide, que comprende administrar el compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato del mismo,

(17) una composición analgésica que contiene un compuesto que presenta una actividad agonista de receptor de opioide,

35 y una cantidad eficaz de compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla,

o un solvato, del mismo, para aliviar y/o prevenir un efecto secundario inducido por la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide,

40 (18) una composición analgésica que contiene un compuesto que presenta una actividad agonista de receptor de opioide, y una cantidad eficaz de compuesto según cualquiera de entre (1) y (6), y (1'), o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato, del mismo, para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento inducidos por la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide,

45 (19) el analgésico según (17) o (18), en el que el compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide es la morfina, la oxycodona, una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato, de los mismos.

El compuesto (I) de la presente invención presenta la actividad de tratar y/o prevenir la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento, particularmente la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento inducidos por un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide (por ejemplo el receptor de opioide μ) y que resulta útil como composición para aliviar un efecto secundario de un paciente en el que se ha administrado un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide o durante la administración.

50

Tal como se indica en la presente memoria, el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. La parte halógeno del "halógeno-alquilo inferior", del "halógeno-alcoxi inferior" y del "halógeno-alquiltio inferior" es la misma.

55 El "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 1 y 10, preferentemente un número de carbonos de entre 1 y 6, más preferentemente de entre 1 y 3, y entre los ejemplos se incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo. Preferentemente son metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo y 1-etilpropilo.

60

Un sustituyente del "alquilo inferior sustituido opcionalmente" se selecciona de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilamino inferior, acilamino, acilo, aciloxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, cianocarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo

inferior, arilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfonilo inferior, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α (en el que el grupo sustituyente α es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquilamino inferior-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, cianoalquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno,alquiltio inferior, acilo, aciloxi, amino, alquilamino inferior, acilamino, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, arilcarbamoilo, cianocarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfonilo inferior, arilo sustituido opcionalmente con alquilendioxi inferior, y un grupo heterocíclico), cicloalqueno inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α , arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α , ariloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α , ariltio sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α , un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α , un oxo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α .

Una parte alquilo inferior de "halógeno-alquilo inferior", "hidroxialquilo inferior", "aminoalquilo inferior", acilamino-alquilo inferior, "aciloxi-alquilo inferior", "cicloalquil-alquilo inferior", "alcoxi inferior", halógeno-alcoxi inferior, "hidroxialcoxi inferior", "alcoxi inferior-alquilo inferior", "alcoxicarbonilo inferior", carboxi-alquilo inferior, "alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior", "alquiltio inferior", "halógeno-alquiltio inferior", "alquilamino inferior", alquilamino inferior-alquilo inferior, "alquilcarbamoilo inferior", "alquilsulfamoilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "arilalquilo inferior", "trialquilsililo inferior", "alquildiarilsililo inferior", "triaril-alquilsililo inferior", "alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior", "alquiltio inferior-alquilo inferior", "aril-alcoxi inferior-alquilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilcarbamoilo inferior", "alquilcarbonilo inferior", cianoalquilo inferior, "alcoxicarbonilamino inferior", "alquilendioxi inferior" y "alquilo inferior heterocíclico" es igual a "alquilo inferior" anteriormente indicado.

Un sustituyente de "alcoxi inferior sustituido opcionalmente", "alquiltio inferior sustituido opcionalmente" y "alquilsulfonilo inferior sustituido opcionalmente" es igual al sustituyente anteriormente indicado de "alquilo inferior sustituido opcionalmente".

La expresión "alqueno inferior" se refiere a un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10, preferentemente de entre 2 y 8, más preferentemente de entre 3 y 6, que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Concretamente, entre los ejemplos se incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo. El alqueno inferior en R^5 preferentemente es alilo.

El sustituyente del "alqueno inferior sustituido opcionalmente" es igual al de "alquilo inferior sustituido opcionalmente".

La expresión "alquino inferior" se refiere a un alquino lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10, preferentemente de entre 2 y 8, más preferentemente de entre 3 y 6, que presenta uno o más triples enlaces en una posición arbitraria. Concretamente, entre los ejemplos se incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Además pueden presentar un doble enlace en una posición arbitraria.

El sustituyente del "alquino inferior sustituido opcionalmente" es igual al de "alquilo inferior sustituido opcionalmente".

El sustituyente del "amino sustituido opcionalmente" se selecciona de entre alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , acilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , arilsulfamoilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , alquilsulfonilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , arilsulfonilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α , arilamino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α y un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupo sustituyente α .

El sustituyente del "carbamoilo sustituido opcionalmente" es igual al de "amino sustituido opcionalmente".

- 5 El "cicloalquilo" es un grupo carbocíclico con un número de carbonos de entre 3 y 10, preferentemente un número de carbonos de entre 3 y 8, más preferentemente un número de carbonos de entre 4 y 8 e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo y ciclodecilo. Estos pueden condensarse adicionalmente con "arilo", indicado posteriormente, o "grupo heterocíclico", indicado posteriormente, en una posición arbitraria.
- Como "cicloalquilo" en R¹ y R², resultan preferibles ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 10 Una parte cicloalquilo del "cicloalquil-alquilo inferior" y el "cicloalquilcarbonilo" es igual al "cicloalquilo" anteriormente indicado.
- Como "cicloalquil-alquilo inferior" en R⁵, resulta preferente ciclopropilmetilo.
- 15 El sustituyente de "cicloalquilo sustituido opcionalmente" es uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α anteriormente indicado. El sustituyente puede sustituir en una posición arbitraria, y puede sustituir en un átomo de carbono que presente un enlace de cicloalquilo.
- 20 El "cicloalquenilo" es cicloalquenilo que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria de un anillo del cicloalquilo anteriormente indicado, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctinilo y ciclohexadienilo.
- Como el "cicloalquenilo" en R¹ o R², resultan preferentes ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- 25 Una parte cicloalquenilo de "cicloalquenilcarbonilo" es igual a "cicloalquenilo" anteriormente indicado.
- El sustituyente del "cicloalquenilo sustituido opcionalmente" es igual al de "cicloalquilo sustituido opcionalmente" anteriormente indicado.
- 30 El "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, y fenilo resulta particularmente preferente.
- Una parte arilo de "ariloxi", "ariltio", "aril-alquilo inferior", "alquildiarilsililo inferior", "alquilsililo inferior", "aril-alquilo inferior-alquilo inferior", "arilsulfonilo", "arilsulfamoilo", "arilamino", "arilcarbamoilo y "arilsulfonilcarbamoilo" es igual al "arilo" anteriormente indicado.
- 35 El sustituyente de "arilo sustituido opcionalmente", "fenilo sustituido opcionalmente", "arilsulfonilo sustituido opcionalmente" se selecciona de entre el grupo sustituyente α , fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre grupo sustituyente α , fenoxi sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre grupo sustituyente α y alquilendioxi inferior.
- 40 El "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que presenta uno o más heteroátomos seleccionados arbitrariamente de entre O, S y N en un anillo, e incluye específicamente un heteroarilo de 5 a 6 elementos, tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo; un grupo heterocíclico con grupo bicíclico condensado, tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidropiridilo, tetrahidroquinolilo y tetrahidrobenzotienilo; un grupo heterocíclico con grupo tricíclico condensado, tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo y dibenzofurilo; un grupo heterocíclico no aromático, tal como dioxanilo, tiiranilo, thioranilo, tietanilo, oxilano, oxetano, oxatioranilo, azetidino, tiano, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolilo y tetrahidroisotiazolilo. Resulta preferente un heteroarilo de 5 a 6 elementos o un grupo heterocíclico no aromático.
- 55 Como "grupo heterocíclico" en R¹ y R², resultan preferentes pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, tienilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, oxetano, tetrahidrofurilo y tetrahidropiranilo. Resultan más preferentes piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Resultan particularmente preferentes piridilo y pirimidinilo.
- 60 Como grupo heterocíclico del "alquilo inferior sustituido opcionalmente" en R¹ y R², resultan preferentes isoxazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo. Resulta particularmente preferente oxadiazolilo.

Una parte heterocíclica del "oxi heterocíclico" y del "alquilo inferior heterocíclico" es igual al "grupo heterocíclico" anteriormente indicado.

5 El sustituyente del "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" es uno o más grupos seleccionados de entre el grupo que consiste del grupo sustituyente α y oxo. El sustituyente puede sustituir en una posición arbitraria, o puede sustituir en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno que presenta un enlace del grupo heterocíclico.

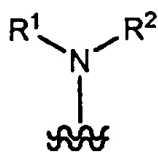
10 El "acilo" incluye acilo alifático de tipo cadena lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 1 y 10, preferentemente con un número de carbonos de entre 1 y 6, más preferentemente con un número de carbonos de entre 1 y 4, acilo alifático cíclico con un número de carbonos de entre 4 y 9, preferentemente con un número de carbonos de entre 4 y 7, aroilo y carbonilo heterocíclico. En la presente memoria, "alifático de tipo cadena" incluye el "alquilo inferior" anteriormente indicado, el "alqueno inferior" anteriormente indicado y el "alquino inferior" anteriormente indicado. El "alifático cíclico" incluye el "cicloalquilo" anteriormente indicado y el "cicloalqueno" anteriormente indicado. La parte heterocíclica del carbonilo heterocíclico es igual al "grupo heterocíclico" anteriormente indicado. Entre los ejemplos del acilo se incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoilo, piridincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo, morfolinocarbonilo, y similares.

20 Una parte acilo del "aciloxi", del "acilamino", del "acilamino-alquilo inferior" y del "aciloxi-alquilo inferior" es igual al "acilo" anteriormente indicado.

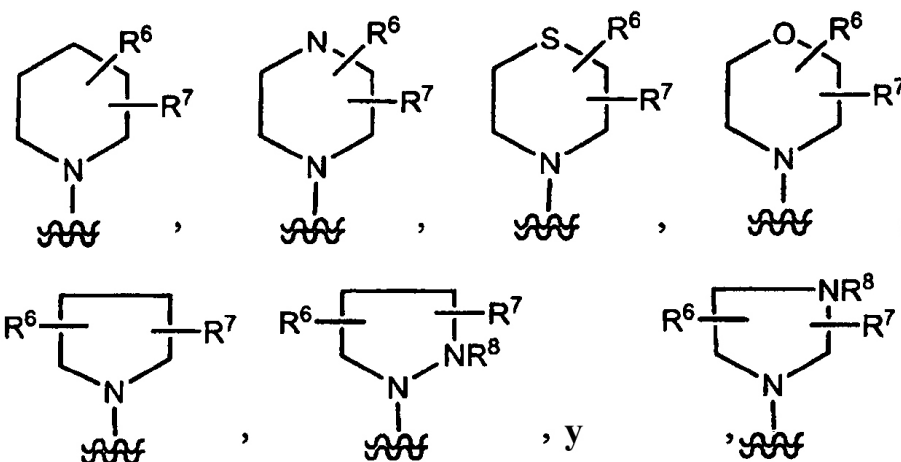
25 El sustituyente del "acilo sustituido opcionalmente" o el "sustituido opcionalmente" es igual al sustituyente del "alquilo inferior sustituido opcionalmente" anteriormente indicado en el caso de que el "acilo" sea acilo alifático de tipo cadena, e incluye uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente α en el caso de que "acilo" sea acilo alifático cíclico, aroilo o carbonilo heterocíclico.

30 El "heterociclo sustituido opcionalmente" formado con R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, incluye un heterocíclico de 5 ó 6 elementos que contiene el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos R^1 y R^2 y, además, contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, S y O. Por ejemplo, el caso en que:

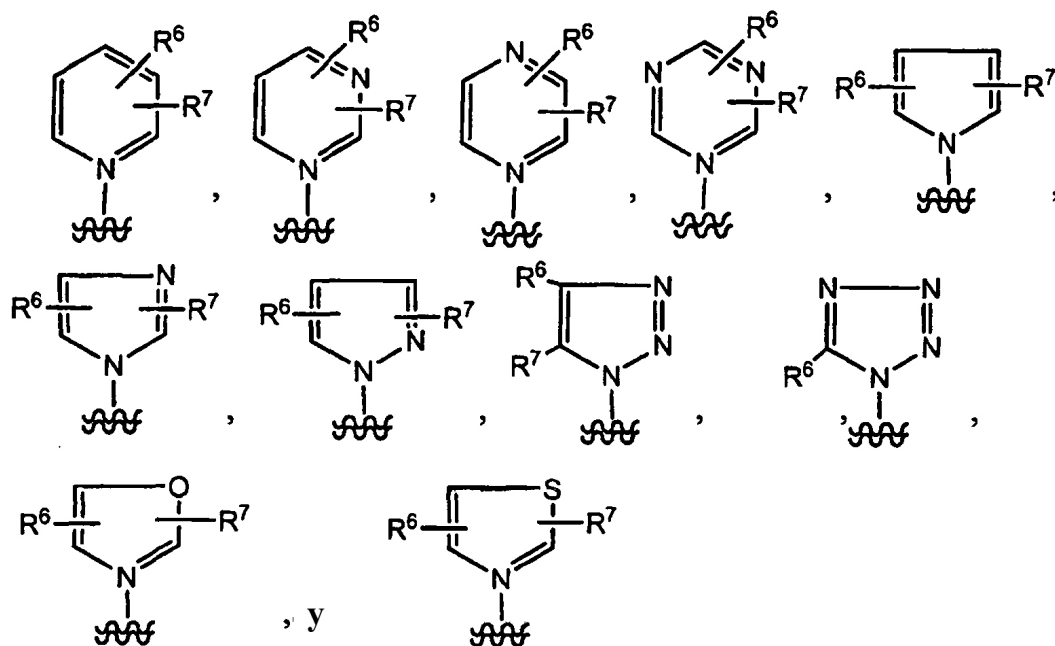
[Fórmula química 4]



es un grupo heterociclo saturado, tal como

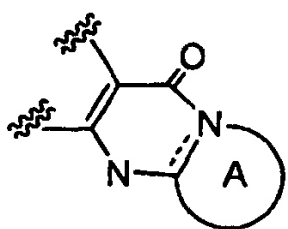
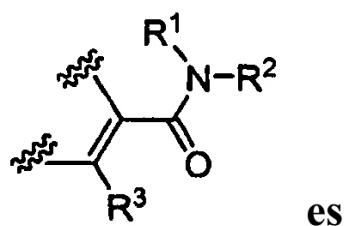


, o un grupo heterociclo insaturado, tal como

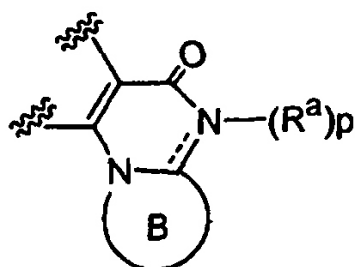


- 5 en la que R^6 , R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, acilo, aciloxi, amino, alquilamino inferior, acilamino, alcoxycarbonilamino inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior y el preferible es un grupo heterociclo saturado, tal como anillo morfolina, anillo pirrolidina, anillo piperidina, anillo piperazina, y similares, sustituidos opcionalmente con hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 10 El sustituyente del "heterociclo sustituido opcionalmente, que se forma con R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos" es igual al sustituyente del "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente".

[Fórmula química 5]

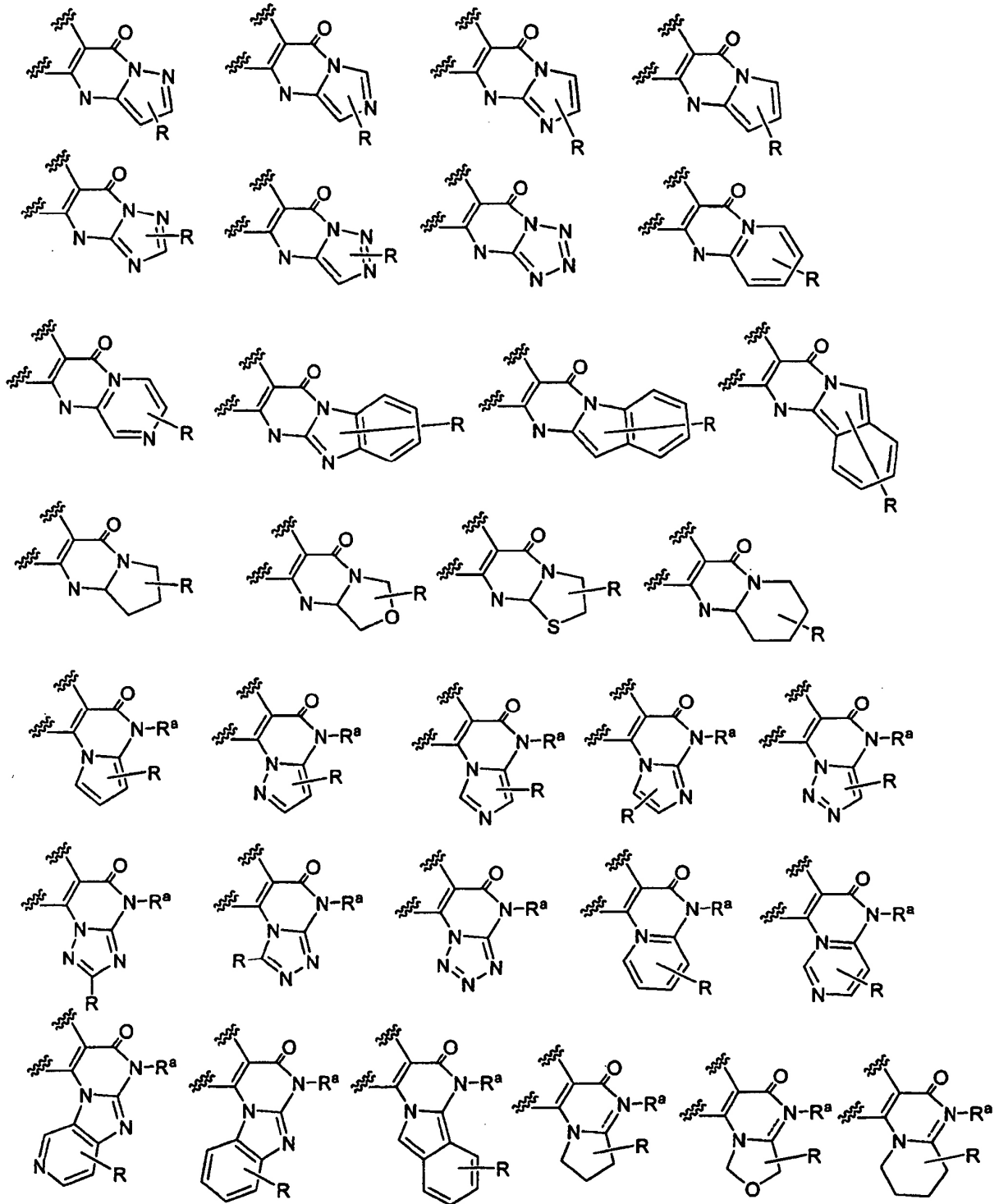


o



incluye, por ejemplo, lo siguiente:

[Fórmula química 6]



en la que R^a es tal como se ha definido anteriormente, y R es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre el grupo sustituyente a.

5

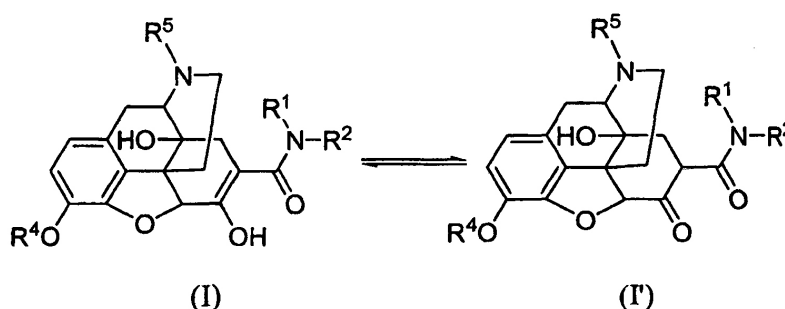
En la presente memoria, el "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un solvente orgánico, un hidrato y similar. Al formar un hidrato puede coordinarse cualquier número de moléculas de agua.

10 El compuesto (I) incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos se incluyen sales con metales alcalinos (litio, sodio o potasio), metales alcalino-térreos (magnesio o calcio), amonio, bases orgánicas o

aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido yodhídrico) o ácidos orgánicos (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico). En particular resultan preferentes el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico o el ácido metanosulfónico. Estas sales pueden formarse mediante un método convencional.

Además, el compuesto (I) no se encuentra limitado a un isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros y racematos. Por ejemplo, en el caso de que R^3 del compuesto (I) es hidroxilo, el compuesto (I) incluye otros tautómeros, es decir, el compuesto (I') siguiente.

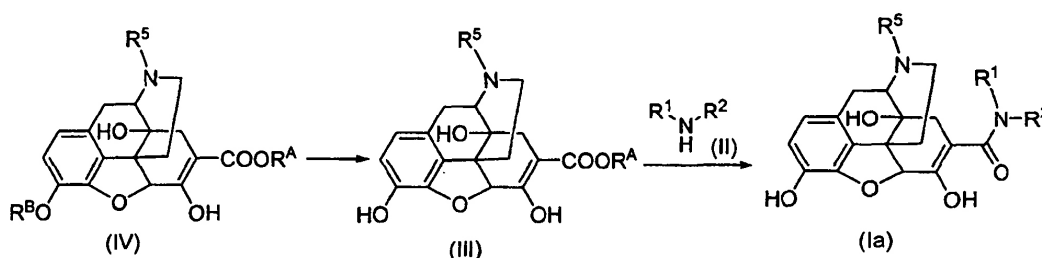
[Fórmula química 7]



El presente compuesto (I) puede producirse mediante el procedimiento siguiente.

(Un procedimiento)

[Fórmula química 8]



en la que R^A es un residuo éster, R^B es hidrógeno o grupo protector de hidroxilo, y otros símbolos son tal como se ha definido anteriormente.

En la presente memoria, el residuo éster incluye alquilo inferior, tal como metilo, etilo y similares; aril-alquilo inferior, tal como bencilo, fenilo y similares; aciloxi-alquilo inferior, tal como acetiloximetilo y similares, etc.

El grupo protector de hidroxilo no se encuentra limitado, sino que incluye alquilo inferior (metilo, terc-butilo, etc.), aril-alquilo inferior (trifenilmetilo, bencilo, etc.), trialquilsililo inferior (trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, etc.), alquildiarilsililo inferior (terc-butildifenilsililo, etc.), triaril-alquilsililo inferior (tribencilsililo, etc.), alcoxi inferior-alquilo inferior (metoximetilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, etc.), alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior (metoxietoximetilo, etc.), alquiltio inferior-alquilo inferior (metiltiometilo, etc.), tetrahidropirano sustituido opcionalmente (tetrahidropirán-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirán-4-ilo, etc.), tetrahidrotiopirano (tetrahidrotiopirán-2-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo (tetrahidrofuran-2-ilo, etc.), tetrahidrotiofuranilo (tetrahidrotiofuran-2-ilo, etc.), arilo inferior-alcoxi-alquilo inferior (benciloximetilo, etc.), alquilsulfonilo inferior (metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.), acilo (acetilo, etc.) y arilsulfonilo (p-toluenosulfonilo, etc.).

(Primera etapa)

En primer lugar, el compuesto conocido o compuesto (IV) derivado del mismo se desprotege mediante un método convencional.

Por ejemplo, en el caso de que un grupo protector sea bencilo, el compuesto se disuelve o se suspende en un solvente adecuado (acetato de etilo, metanol, etanol, tetrahidrofuranilo, dioxano, dimetilformamida, ácido acético,

ácido clorhídrico diluido o una mezcla de los mismos) y una reacción de hidrogenación utilizando un catalizador de paladio (hidróxido de paladio, paladio-carbono, paladio-sulfato de bario, paladio-óxido de aluminio, negro de paladio, etc.) proporciona el compuesto (III). Puede llevarse a cabo una reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, preferentemente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 24 horas, preferentemente de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas.

(Segunda etapa)

10 A continuación, el compuesto resultante (III) se amida directamente, obteniendo el compuesto (Ia).

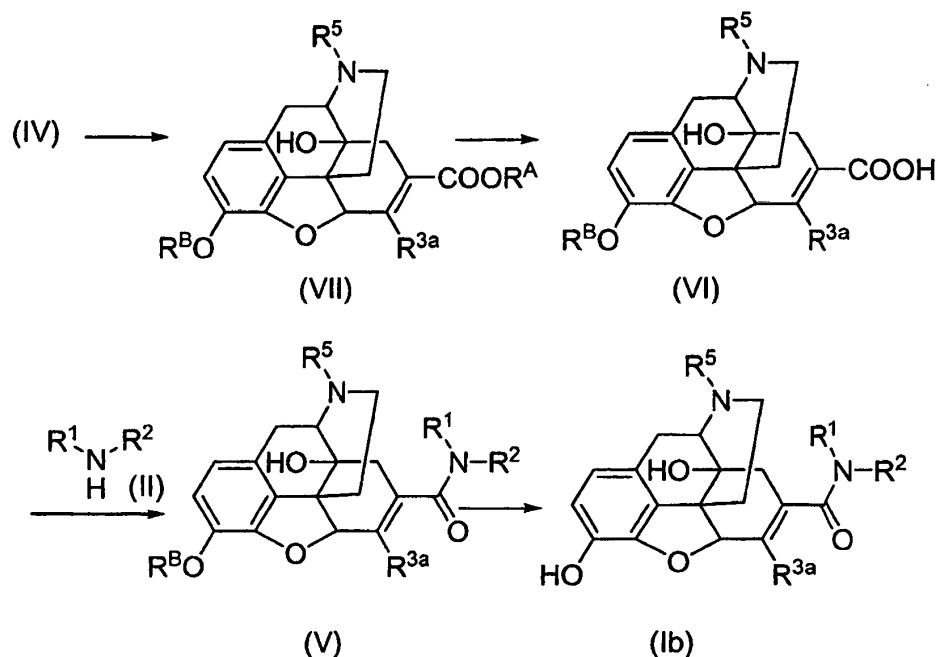
Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar el compuesto (III) y el compuesto (II) mediante calentamiento en un solvente adecuado (metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietílico, diclorometano, dicloroetano, tolueno, xileno, clorobenceno, ortodichlorobenceno, 2-metoxietanol o dimetil-éter de dietilenglicol o una mezcla de los mismos) o sin un solvente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 250°C, preferentemente de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 200°C durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 24 horas, preferentemente de entre aproximadamente 1 y 12 horas, en presencia o en ausencia de un compuesto amina (amonio, dimetilamina, trietilamina, piridina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, lutidina, etc.).

Con el fin de impulsar eficazmente una reacción, ésta puede llevarse a cabo mediante irradiación de microondas. La temperatura de reacción y el tiempo de irradiación no se encuentran particularmente limitados, pero es de entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 200°C y el tiempo es de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 5 horas, preferentemente de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 1 hora. Resulta preferible utilizar como solvente un solvente polar, tal como metanol, etanol, 1-propanol, etilenglicol, glicerina, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, N,N-dimetilformamida, dimetil-éter de dietilenglicol y similares.

En el caso de que R^4 del compuesto objetivo (I) sea alquilo inferior, puede obtenerse un compuesto objetivo mediante la reacción convencional de eterización en una etapa arbitraria.

(Procedimiento B)

[Fórmula química 9]



35 en la que R^{3a} es hidroxilo, o alcoxi inferior sustituido opcionalmente, y otros símbolos son tal como se ha definido anteriormente.

(Primera etapa)

En el caso de que R^3 del compuesto objetivo (I) sea alcoxi inferior sustituido opcionalmente, en primer lugar el compuesto conocido (IV) se eteriza mediante un método convencional.

Por ejemplo, el compuesto se hace reaccionar con un agente alquilante o un alcohol que presenta un grupo R^{3a} correspondiente a un compuesto objetivo en presencia de una base (hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, bicarbonato sódico o metal sodio) o bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu en un solvente adecuado (N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno, benceno, xileno, una mezcla de los mismos, o similares), ciclohexano, hexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, metil-etilcetona, acetonitrilo, agua o una mezcla de los mismos) con el fin de obtener el compuesto (VII). Puede llevarse a cabo la reacción a una temperatura de entre -70°C y 180°C , preferentemente entre aproximadamente 0°C y 150°C durante un periodo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 24 horas, preferentemente de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas.

(Segunda etapa)

A continuación, el compuesto (VII) se hidroliza con el fin de obtener el compuesto (VI). La reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento con hielo a una temperatura de reflujo del solvente durante un periodo de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 24 horas, preferentemente de entre 1 hora y aproximadamente 5 horas, utilizando una base inorgánica (hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico) en un solvente adecuado (metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o una mezcla de los mismos).

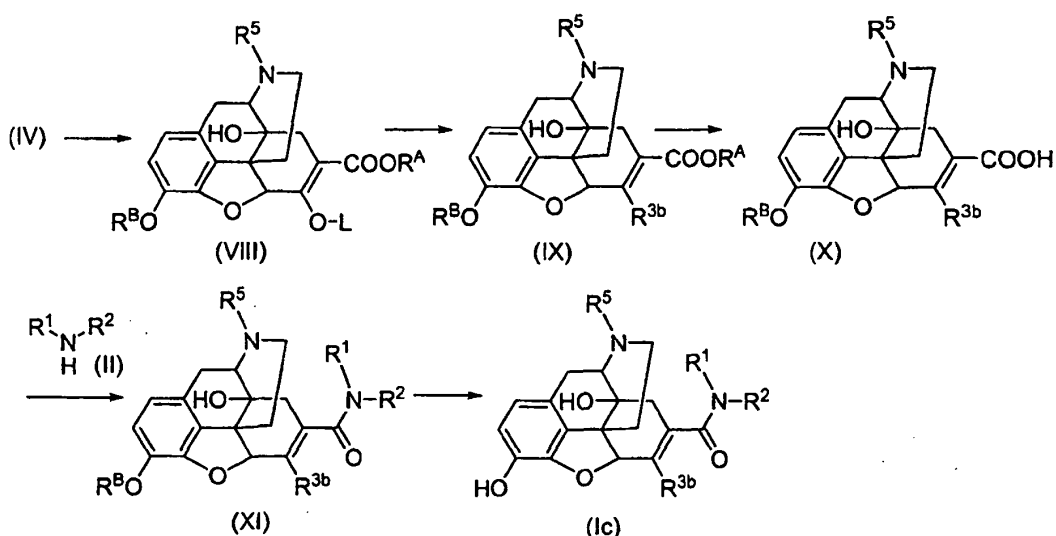
(Tercera etapa y Cuarta etapa)

A continuación, se amida el compuesto (VI) y el compuesto resultante (V) se desprotege para obtener el compuesto objetivo (Ib). Estas reacciones pueden llevarse a cabo mediante los mismos métodos que los de la segunda etapa y la primera etapa en el procedimiento A, respectivamente. En una etapa de amidación la reacción puede llevarse a cabo, en caso necesario, en presencia de un agente de condensación (N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida, cianuro de dietil-fosforilo, azida de difenil-fosforilo, etc.).

Además, en el caso de que R^4 del compuesto objetivo (I) sea alquilo inferior, puede llevarse a cabo una reacción de eterización en una etapa arbitraria tal como se ha indicado anteriormente.

(Procedimiento C)

[Fórmula química 10]



en la que L es un grupo saliente, R^{3b} es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente, alqueno inferior sustituido opcionalmente, alquino inferior sustituido opcionalmente, alcoxi inferior sustituido opcionalmente, mercapto, alquiltio inferior sustituido opcionalmente, amino sustituido opcionalmente, carbamoilo sustituido

opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente o grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, y otros símbolos son tal como se ha definido anteriormente.

(Primera etapa)

5 En el caso de que R^3 del compuesto objetivo (I) sea R^{3b} , se introduce un grupo saliente L (por ejemplo trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, éster de ácido fosfórico, etc.) en el compuesto conocido (IV). Por ejemplo, el compuesto se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de p-toluenosulfonilo, N-feniltrifluorometanosulfonimida o
10 diversos reactivos esterificantes de ácido fosfórico en presencia de una base (piridina, trietilamina, amonio, dimetilamina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, 2,6-lutidina ó 2,6-di-terc-butilpiridina) utilizando diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilformamida, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como solvente.

15 (Segunda etapa)

El compuesto (VIII) obtenido de esta manera se somete a la reacción conocida de introducción de sustituyente, obteniendo el compuesto (IX).

20 (Tercera etapa, Cuarta etapa y Quinta etapa)

El compuesto (IX) se hidroliza, se amida y se desprotege mediante métodos iguales a los de la segunda etapa en el procedimiento B, de la segunda etapa en el procedimiento A y de la primera etapa en la etapa A, respectivamente, con el fin de obtener el compuesto objetivo (Ic).

25 Además, en el caso de que R^4 del compuesto objetivo (I) sea alquilo inferior, puede llevarse a cabo una reacción de eterización en una etapa arbitraria tal como se ha indicado anteriormente.

(Procedimiento D)

30 El compuesto (VIII) se obtuvo mediante la primera etapa del procedimiento C, se amidó según el método de la cuarta etapa del procedimiento C y se sometió a la introducción de un sustituyente R^{3b} , la desprotección y una reacción de hidrólisis según los métodos de la segunda etapa, la tercera etapa y la quinta etapa en el procedimiento C, respectivamente, obtenido también de esta manera el compuesto objetivo (I).

35 Todos los presentes compuestos obtenidos de esta manera presentaban actividad antagonista de receptor de opioide y resultaban útiles como fármacos, y entre los compuestos representados con la fórmula (I), resultan particularmente preferentes los compuestos siguientes:

- 40 a) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior,
b) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,
c) un compuesto en el que R^2 es:

45 (c-i) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre grupo sustituyente β (en la presente memoria, el grupo sustituyente β es cicloalquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, alquilamino inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, ciano, alquilsulfonilo inferior, arilo, ariloxi y alquilendioxi inferior),

(c-ii) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo que consiste de grupo sustituyente β , alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

50 (c-iii) aril-alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente β ,

(c-iv) cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente β ,

55 (c-v) grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente β , o

(c-vi) alquilo inferior heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente β ,

- 60 d) un compuesto en el que R^2 es:

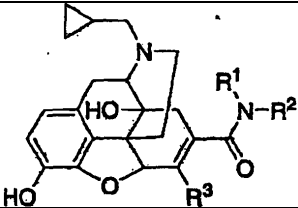

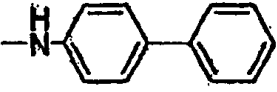
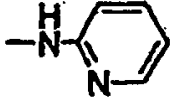
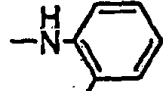
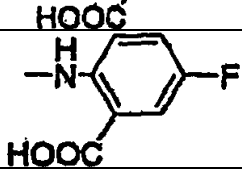
(d-i) alquilo inferior sustituido opcionalmente con hidroxilo, cicloalquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilamino inferior o ariloxi,

- (d-ii) fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, alquilamino inferior, ciano, alquilsulfonilo inferior o alquilendioxi inferior,
- 5 (d-iii) aril-alquilo inferior sustituido opcionalmente con alcoxi inferior o alquiltio inferior,
- (d-iv) cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, carboxi o alcoxycarbonilo inferior, (d-v) un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con alquilo inferior, alcoxi inferior o fenilo, o (d-vi) alquilo inferior heterocíclico sustituido opcionalmente con alquilo inferior o arilo,
- 10 e) un compuesto en el que R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 elementos,
- f) un compuesto en el que R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior,
- g) un compuesto en el que R^3 es hidroxilo,
- h) un compuesto en el que R^3 es amino sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre grupo sustituyente α ,
- 15 i) un compuesto en el que R^3 es halógeno, alquilo inferior o amino sustituido con arilsulfonilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior,
- j) un compuesto en el que R^4 es hidrógeno o metoxi,
- k) un compuesto en el que R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- 20 l) un compuesto en el que R^5 es ciclopropilmetilo o alilo,
- m) un compuesto en el que R^5 es ciclopropilmetilo,
- n) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-i), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalkil alquilo inferior o alqueno inferior,
- o) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-i), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- 25 p) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-i), R^3 es halógeno, alquilo inferior o amino sustituido con arilsulfonilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- q) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-i), R^3 es halógeno, alquilo inferior, o amino sustituido con arilsulfonilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- 30 r) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-ii), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- s) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-ii), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- 35 t) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-iii), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- u) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-iii), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- v) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-iv), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- 40 w) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-iv), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- x) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-v), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalkil alquilo inferior o alqueno inferior,
- 45 y) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-v), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- z) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-vi), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalkil alquilo inferior o alqueno inferior,
- 50 aa) un compuesto en el que R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, R^2 es (d-vi), R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- ab) un compuesto en el que R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 elementos, R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es cicloalquil-alquilo inferior o alqueno inferior,
- 55 ac) un compuesto en el que R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 elementos, R^3 es hidroxilo o alcoxi inferior, R^4 es hidrógeno y R^5 es ciclopropilmetilo,
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto en el que R^4 es hidrógeno, R^5 es ciclopropilmetilo y una combinación de NR^1R^2 y R^3 (NR^1R^2 , R^3) es lo siguiente.

60

[Tabla 1]

						
	NR1R2	CR9R10		NR1R2	CR9R10	
AA	-NH <i>i</i> Pr	-		BJ	-NHCR9R10CONMe2	Ri
AB		-		BK	-NHCR9R10CONMe2	Rk
AC		-		BL	-NHCR9R10CONMe2	RI
AD		-		BM	-NHCR9R10CONMe2	Rm
AE		-		BN	-NHCR9R10CONMe2	Rn
AF		-		BO	-NHCR9R10CONMe2	Ro
AG	-NHCR9R10CONH2	Ra		BP	-NHCR9R10CONMe2	Rp
AH	-NHCR9R10CONH2	Rb		BQ	-NHCR9R10CONMe2	Rq
AI	-NHCR9R10CONH2	Rc		BR	-NHCR9R10CONMe2	Rr
AJ	-NHCR9R10CONH2	Rd		BS	-NHCR9R10CONMe2	Rs
AK	-NHCR9R10CONH2	Re		BT	-NHCR9R10CONMe2	Rt
AL	-NHCR9R10CONH2	Rf		BU	-NHCR9R10COOH	Ra
AM	-NHCR9R10CONH2	Rg		BV	-NHCR9R10COOH	Rb
AN	-NHCR9R10CONH2	Rh		BW	-NHCR9R10COOH	Rc
AO	-NHCR9R10CONH2	Ri		BX	-NHCR9R10COOH	Rd
AP	-NHCR9R10CONH2	Rj		BY	-NHCR9R10COOCH	Re
AQ	-NHCR9R10CONH2	Rk		BZ	-NHCR9R10COOH	Rf
AR	-NHCR9R10CONH2	RI		CA	-NHCR9R10COOH	Rg
AS	-NHCR9R10CONH2	Rm		CB	-NHCR9R10COOH	Rh
AT	-NHCR9R10CONH2	Rn		CC	-NHCR9R10COOH	Ri
AU	-NHCR9R10CONH2	Ro		CD	-NHCR9R10COOH	Ri
AV	-NHCR9R10CONH2	Rp		CE	-NHCR9R10COOH	Rk
AW	-NHCR9R10CONH2	Rq		CF	-NHCR9R10COOH	RI
AX	-NHCR9R10CONH2	Rr		CG	-NHCRSR10COOH	Rm
AY	-NHCR9R10CANH2	Rs		CH	-NHCR9R10COOH	Rn
AZ	-NHCR9R10CONH2	Rt		CI	-NHCR9R10COOH	Ro
BA	-NHCR9R10CONMe2	Ra		CJ	-NHCR9R10COOH	Rp
BB	-MHCR9R10CONMe2	Rb		CK	-NHCMR10COOH	Rq
BC	-NHCR9R10CONMe2	Rc		CL	-NHCR9R10COOH	Rr
BD	-NHCR9R10CONMe2	Rd		CM	-NHCR9R10COOH	Rs
BE	-NHCR9R10CONMe2	Re		CN	-NHCR9R10COOH	Rt
BF	-NHCR9R10CONMe2	Rf		CO	-NHCR9R10COOMe	Ra
BG	-NHCR9R10CONMe2	Rg		CP	-NHCR9R10COOMe	Rb
BH	-NHCR9R10CONMe2	Rh		CQ	-NHCR9R10COOMe	Rc

ES 2 525 215 T3

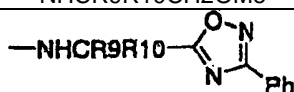
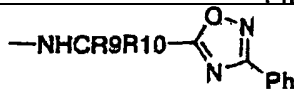
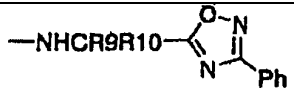
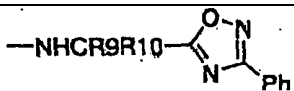
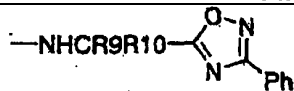
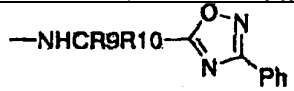
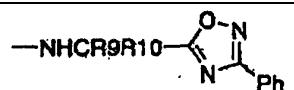
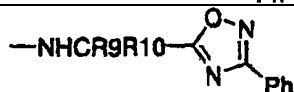
B1	-NHCR9R10CONMe2	Ri	CR	-NHCR9R10COOMe	Rd
----	-----------------	----	----	----------------	----

[Tabla 2]

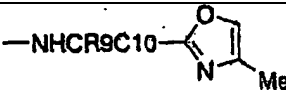
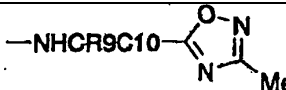
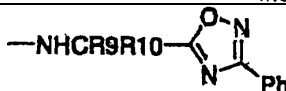
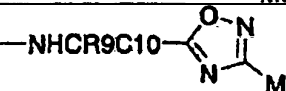
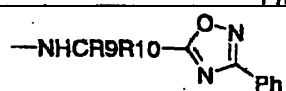
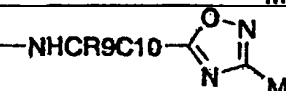
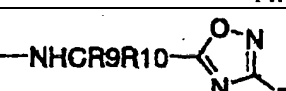
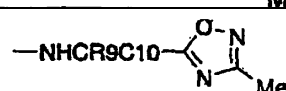
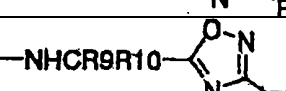
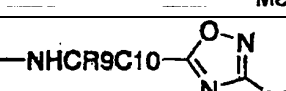
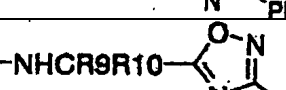
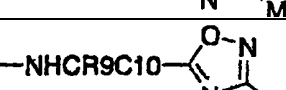
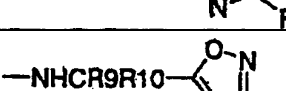
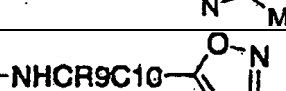
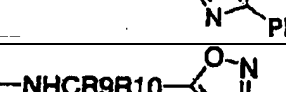
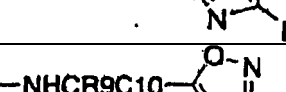
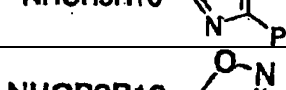
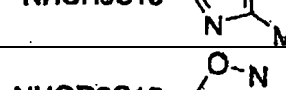
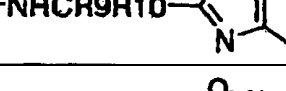
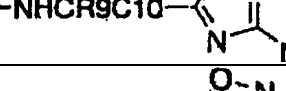
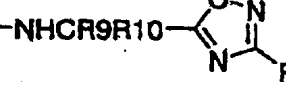
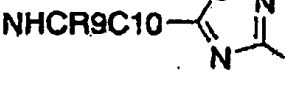
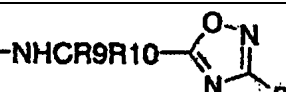
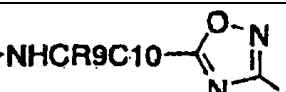
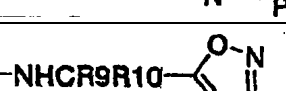
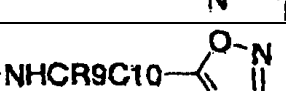
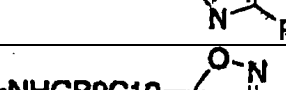
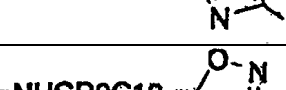
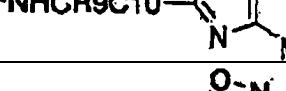
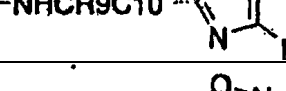
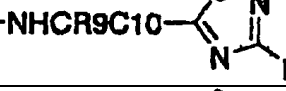
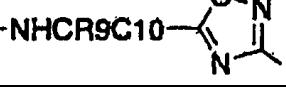
CS	-NHCR9R10COOMe	Re	EY	-NHCR9R10CONHMe	Rc
CT	-NHCR9R10COOMe	Rf	EZ	-NHCR9R10CONHMe	Rd
CU	-NHCR9R10COOMe	Rg	FA	-NHCR9R10CONHMe	Re
CV	-NHCR9R10COOMe	Rh	FB	-NHCR9R10CONHMe	Rf
CW	-NHCR9R10COOMe	Ri	FC	-NHCR9R10CONHMe	Rg
CX	-NHCR9R10COOMe	Rj	FD	-NHCR9R10CONHMe	Rh
CY	-NNOR9R10COOMe	Rk	FE	-NHCR9R10CONHMe	Ri
CZ	-NHCR9R10COOMe	RI	FF	-NHCR9R10CONHMe	Ri
DA	-NHCR9R10COOMe	Rm	FG	-NHCR9R10CONHMe	Rk
DB	-NHCR9R10COOMe	Rn	FH	-NHCR9R10CONHMe	RI
DC	-NHCR9R10COOMe	Ro	FI	-NHCR9R10CONHMe	Rm
DD	-NHCR9R10COOMe	Rp	FJ	-NHCR9R10CONHMe	Rn
DE	-NHCR9R10COOMe	Rq	FK	-NHCR9R10CONHMe	Ro
DF	-NHCR9R10COOMe	Rr	FL	-NHCR9R10CONHMe	Rp
DG	-NHCR9R10COOMe	Rs	FM	-NHCR9R10CONHMe	Rq
DH	-NHCR9R10GOOMe	Rt	FN	-NHCR9R10CONHMe	Rr
DI	-NHCR9R10COOEt	Ra	FO	-NHCR9R10CONHMe	Rs
DJ	-NHCR9R10COOEt	Rb	FP	-NHCR9R10CONHMe	Rt
DK	-NHCR10COOEt	Rc	FQ	-NHCR9R10CONHiPr	Ra
DL	-NHCR9R10COOEt	Rd	FR	-NHCR9R10CONHiPr	Rb
DM	-NHCR9R10COOEt	Re	FS	-NHCR9R10CONHiPr	Rc
DN	-NHCR9R10COOEt	Rf	FT	-NHCR9R10CONHiPr	Rd
DO	-NHCR9R10COOEt	Rg	FU	-NHCR9R10CONHiPr	Re
DP	-NHCR9R10COOEt	Rh	FV	-NHCR9R10CONHiPr	Rf
DQ	-NHCR9R10COOEt	Ri	FW	-NHCR9R10CONHiPr	Rg
DR	-NHCR9R10COOEt	Rj	FX	-NHCR9R10CONHiPr	Rh
DS	-NHCR9R10COOEt	Rk	FY	-NHCR9R10GONHiPr	Ri
DT	-NHCR9R10COOEt	RI	FZ	-NHCR9R10CONHiPr	Rj
DU	-NHCR9R10COOEt	Rm	GA	-NHCR9R10CONHiPr	Rk
DV	-NHCR9R10COOEt	Rn	GB	-NHCR9R10CONHiPr	RI
DW	-NHCR9R10COOEt	Ro	GC	-NHCR9R10CONHiPr	Rm
DX	-NHCR9R10COOEt	Rp	GD	-NHCR9R10CONHiPr	Rn
DY	-NHCR9R10COOEt	Rq	GE	-(NHCR9R10CONHiPr	Ro
DZ	-NHCR9R10COOEt	Rr	GF	-NHCR9R10CONHiPr	Rp
EA	-NHCR9R10COOEt	Rs	GG	-NHCR9R10CONHiPr	Rq
EB	-NHCR9R10COOEt	Rt	GH	-NHCR9R10CONHiPr	Rr
EC	-NHCR9R10COOiPr	Ra	GI	-NHCR9R10CONHiPr	Rs
ED	-NHCR9R10COOiPr	Rb	GJ	-NHCR9R10CONHiPr	Rt
EE	-NHCR9R10COOiPr	Rc	GK	-NHCR9R10CONHPh	Ra
EF	-NHCR9R10COOiPr	Rd	GL	-NHCR9R10CONHPh	Rb
EG	-NHCR9R10COOiPr	Re	GM	-NHCR9R10CONHPh	Rc
EH	-NHCR9R10COOiPr	Rf	GN	-NHCR9R10CONHPh	Rd
EI	-NHCR9R10COOiPr	Rg	GO	-NHCR9R10CONHPh	Re
EJ	-NHCR9R10COOiPr	Rh	GP	-NHCR9R10CONHPh	Rf
EK	-NHCR9R10COOiPr	Ri	GQ	-NHCR9R10CONHPh	Rg
EL	-NHCR9R10COOiPr	Rj	GR	-NHCR9R10CONHPh	Rh
EM	-NHCR9R10COOiPr	Rk	GS	-NHCR9R10CONHPh	Ri
EN	-NHCR9R10COOiPr	RI	GT	-NHCR9R10CONHPh	Rj
EO	-NHCR9R10COOiPr	Rm	GU	-NHCR9R10CONHPh	Rk
EP	-NHCR9R10COOiPr	Rn	GV	-NHCROR10CONHPh	RI
EQ	-NHCR9R10COOiPr	Ro	GW	-NHCR9R10CONHPh	Rm
ER	-NHCR9R10COOiPr	Rp	GX	-NHCR9R10CONHPh	Rn
ES	-NHCR9R10COOiPr	Rq	GY	-NHCR9R10CONHPh	Ro
ET	-NHCR9R10COOiPr	Rr	GZ	-NHCR9R10CONHPh	Rp
EU	-NHCR9R10COOiPr	Rs	HA	-NHCR9R10CONHPh	Rq
EV	-NHCR9R10COOiPr	Rt	HB	-NHCR9R10CONHPh	Rr

EW	-NHCR9R10CONHMe	Ra	HC	-NHCR9R10COMHPH	Rs
EX	-NHCR9R10CONHMe	Rb	HD	-NHCR9R10CONHPh	Rt

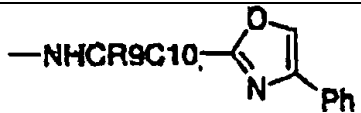
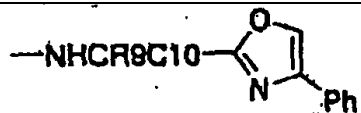
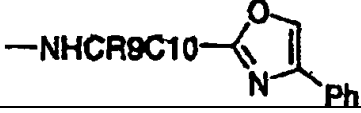
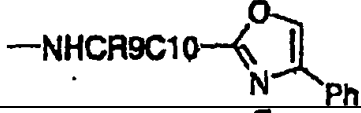
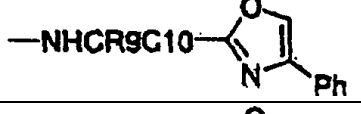
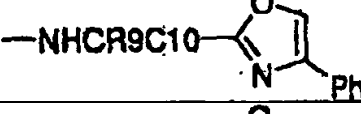
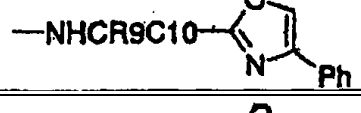
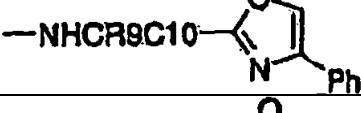
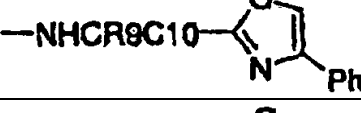
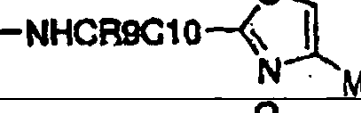
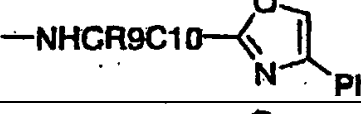
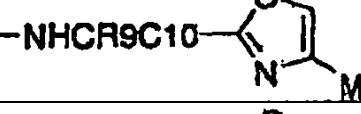
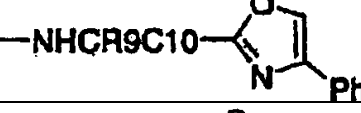
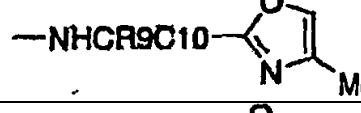
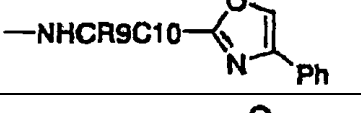
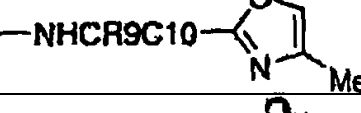
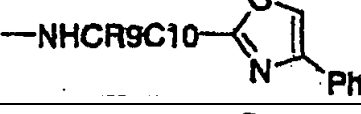
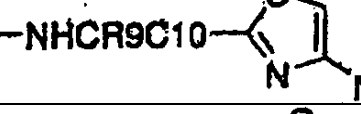
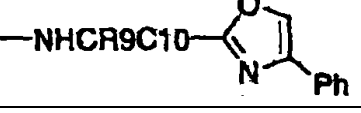
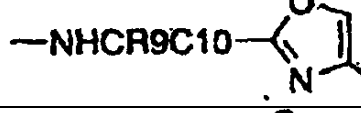
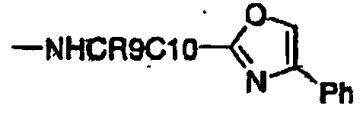
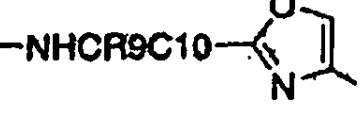
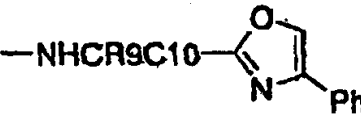
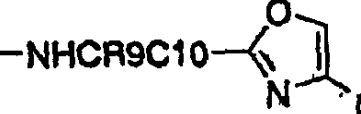
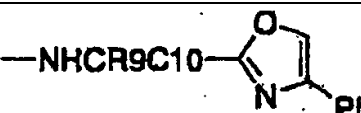
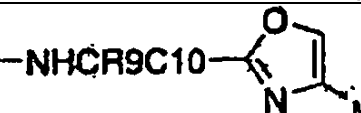
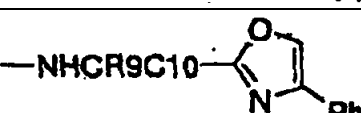
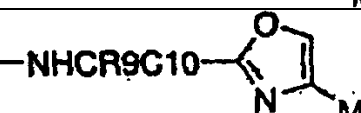
[Tabla 3]

	NR1R2	CR9 R10		NR1R2	CR9 R10
HE	-NHCR9R10CONHCN	Ra	IM	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ro
HF	-NHCR9R10CONHCN	Rb	IN	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rp
HG	-NHCR9R10CONHCN	Rc	IO	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rq
HH	-NHCR9R10CONHCN	Rd	IP	-NHGR9R10CONHSO2Me	Rr
HI	-NHCR9R10CONHCN	Re	IQ	-NNCR9R10CONHSO2Me	Rs
HJ	-NHCR9R10CONHCN	Rf	IR	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rt
HK	-NHCR9R10CONHCN	Rg	IS	-NHCR9R10CH2OMe	Ra
HL	-MHCR9R10CONHCN	Rh	IT	-NHCR9R10CH2OMe	Rb
HM	-NHCR9R10CONHCN	Ri	IU	-NHCR9R10CH2OMe	Rc
HN	-NHCR9R10CONHCN	Rj	IV	-NHCR9R10CH2OMe	Rd
HO	-NHCR9R10CONHCN	Rk	IW	-NHCR9R10CH2OMe	Re
HP	-NHCR9R10CONHCN	RI	IX	-NHCR9R10CH2OMe	Rf
HQ	-NHCR9R10CONHCN	Rm	IY	-NHCR9R10CH2OMe	Rg
HR	-NHCR9R10CONHCN	Rn	IZ	-NHCR9R10CN2OMe	Rh
HS	-NHCR9R10CONHCN	Ro	JA	-NHCR9R10CH2OMe	Ri
HT	-NHCR9R10CONHCN	Rp	JB	-NHCR9R10CH2OMe	Rj
HU	-NHCR9R10CONHCN	Rq	JC	-NHCR9R10CH2OMe	Rk
HV	-NHCR9R10CONHCN	Rr	JD	-NHCR9R10CH2OMe	RI
HW	-NHCR9R10CONHCN	Rs	JE	-MHCR9R10CH2OMe	Rm
HX	-NHCR9R10CONHCN	Rt	JF	-NHCR9R10CH2OMe	Rn
HY	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ra	JG	-NHCR9R10CH2OMe	Ro
HZ	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rb	JH	-NHGR9R10CH2OMe	Rp
IA	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rc	JI	-NHCR9R10CH2OMe	Rq
IB	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rd	JJ	-NHCR9R10CH2OMe	Rr
IC	-NHCR9R10CONHSO2Me	Re	JK	-NHCR9R10CH2OMe	Rs
ID	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rf	JL	-NHCR9R10CH2OMe	Rt
IE	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rg	JM		Ra
IF	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rh	JN		Rb
IG	-NHCR9R10CONHSO2Me	Ri	JO		Rc
IH	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rj	JP		Rd
II	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rk	JQ		Re
IJ	-NHCR9R10CONHSO2Me	RI	JR		Rf
IK	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rm	JS		Rg
IL	-NHCR9R10CONHSO2Me	Rn	JT		Rh

[Tabla 4]

	NR1R2	CR9 R10		NR1R2	CR9 R10
JU		Rj	KK		Re
JV		Rj	KL		Rf
JW		Rk	KM		Rg
JX		RI	KN		Rh
JY		Rm	KO		Ri
JZ		Rn	KP		Ri
KA		Ro	KQ		Rk
KB		Rp	KR		RI
KC		Rq	KS		Rm
KD		Rr	KT		Rn
KE		Rs	KU		Ro
KF		Rt	KV		Rp
KG		Ra	KW		Rq
KH		Rb	KX		Rr
KI		Rc	KY		Rs
KJ		Rd	KZ		Rt

[Tabla 5]

	NR1R2	CR9 R10		NR1R2	CR9 R10
LA		Ra	LQ		Rq
LB		Rb	LR		Rr
LC		Rc	LS		Rs
LD		Rd	LT		Rt
LE		Re	LU		Ra
LF		Rf	LV		Rb
LG		Rg	LW		Rc
LH		Rh	LX		Rd
LI		Ri	LY		Rd
LJ		Rj	LZ		Rf
LK		Rk	MA		Rg
LL		RI	MB		Rh
LM		Rm	MC		Ri
LN		Rn	MD		Rj

LO		Ro	ME		Rk
LP		Rp	MF		Rl


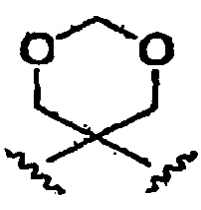

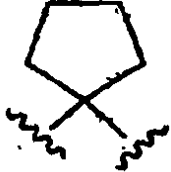


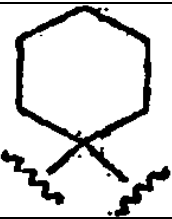


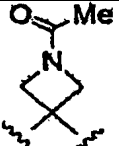

[Tabla 6]

	NR1R2	CR9 R10		NR1R2	CR9 R10
MG		Rm	MK		Rq
MH		Rn	ML		Rr
MI		Ro	MM		Rs
MJ		Rp	MN		Rt

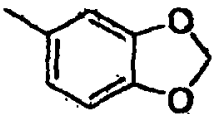
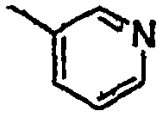
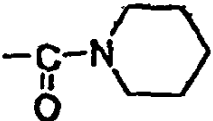
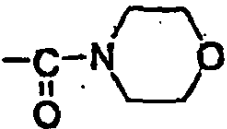
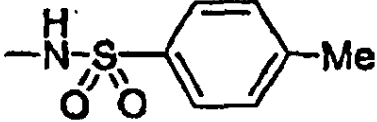
5 En las tablas anteriores, CR⁹CR¹⁰ se representa mediante el símbolo siguiente.

[Tabla 7]

	CR9R10		CR9R10		CR9R10
Ra		Rg		Rn	
Rb		Rh		R Q	
Rc		Ri		Rp	

Rd		Rj		Rq	
Re		Rk		Rr	
Rf		Rl		Rs	
		Rm		Rt	

[Tabla 8]

	R3		R3		R3
VA	H	VJ	Ph	VT	NHCOPh
VB		VK		VU	CONHMe
VC		VL		VV	CONMe2
VD		VM		VW	NHMe
VE		VN		VX	NHiPr
VF		VO		VY	NHPh

ES 2 525 215 T3

5 (JO,WC), (JP,VA), (JP,VB), (JP,VC), (JP,VD), (JP,VE), (JP,VF), (JP,VG), (JP,VH), (JP,VI), (JP,VJ), (JP,VK), (JP,VL),
 (JP,VM), (JP,VN), (JP,VO), (JP,VP), (JP,VQ), (JP,VR), (JP,VS), (JP,VT), (JP,VU), (JP,VV), (JP,VW), (JP,VX),
 (JP,VY), (JP,VZ), (JP,WA), (JP,WB), (JP,WC), (JQ,VA), (JQ,VB), (JQ,VC), (JQ,VD), (JQ,VE), (JQ,VF), (JQ,VG),
 (JQ,VH), (JQ,VI), (JQ,VJ), (JQ,VK), (JQ,VL), (JQ,VM), (JQ,VN), (JQ,VO), (JQ,VP), (JQ,VQ), (JQ,VR), (JQ,VS),
 (JQ,VT), (JQ,VU), (JQ,VV), (JQ,VW), (JQ,VX), (JQ,VY), (JQ,VZ), (JQ,WA), (JQ,VB), (JQ,VC), (JR,VA), (JR,VB),
 (JR,VC), (JR,VD), (JR,VE), (JR,VF), (JR,VG), (JR,VH), (JR,VI), (JR,VJ), (JR,VK), (JR,VL), (JR,VM), (JR,VN),
 (JR,VO), (JR,VP), (JR,VQ), (JR,VR), (JR,VS), (JR,VT), (JR,VU), (JR,VV), (JR,VW), (JR,VX), (JR,VY), (JR,VZ),
 (JR,WA), (JR,VB), (JR,VC), (JS,VA), (TS,VB), (JS,VC), (JS,VD), (JS,VE), (JS,VF), (JS,VG), (JS,VH), (JS,VI),
 (JS,VJ), (JS,VK), (JS,VL), (JS,VM), (JS,VN), (JS,VO), (JS,VP), (JS,VQ), (JS,VR), (JS,VS), (JS,VT), (JS,VU), (JS,VV),
 10 (JS,VW), (JS,VX), (JS,VY), (JS,VZ), (JS,WA), (JS,VB), (JS,VC), (JT,VA), (JT,VB), (JT,VC), (JT,VD), (JT,VE),
 (JT,VF), (JT,VG), (JT,VH), (JT,VI), (JT,VJ), (JT,VK), (JT,VL), (JT,VM), (JT,VN), (JT,VO), (JT,VP), (JT,VQ), (JT,VR),
 (JT,VS), (JT,VT), (JT,VU), (JT,VV), (JT,VW), (JT,VX), (JT,VY), (JT,VZ), (JT,WA), (JT,VB), (JT,VC), (JU,VA),
 (JU,VB), (JU,VC), (JU,VD), (JU,VE), (JU,VF), (JU,VG), (JU,VH), (JU,VI), (JU,VJ), (JU,VK), (JU,VL), (JU,VM), (JU,VN),
 (JU,VO), (JU,VP), (JU,VQ), (JU,VR), (JU,VS), (JU,VT), (JU,VU), (JU,VV), (JU,VW), (JU,VX), (JU,VY), (JU,VZ),
 15 (JU,WA), (JU,VB), (JU,VC), (JV,VA), (JV,VB), (JV,VC), (JV,VD), (JV,VE), (JV,VF), (JV,VG), (JV,VH), (JV,VI),
 (JV,VJ), (JV,VK), (JV,VL), (JV,VM), (JV,VN), (JV,VO), (JV,VP), (JV,VQ), (JV,VR), (JV,VS), (JV,VU), (JV,VV),
 (JV,VW), (JV,VX), (JV,VY), (JV,VZ), (JV,WA), (JV,VB), (JV,VC), (JW,VA), (JW,VB), (JW,VC), (JW,VD), (JW,VE),
 (JW,VF), (JW,VG), (JW,VH), (JW,VI), (JW,VJ), (JW,VK), (JW,VL), (JW,VM), (JW,VN), (JW,VO), (JW,VP), (JW,VQ),
 (JW,VR), (JW,VS), (JW,VT), (JW,VU), (JW,VV), (JW,VW), (JW,VX), (JW,VY), (JW,VZ), (JW,WA), (JW,VB),
 20 (JW,VC), (JX,VA), (JX,VB), (JX,VC), (JX,VD), (JX,VE), (JX,VF), (JX,VG), (JX,VH), (JX,VI), (JX,VJ), (JX,VK), (JX,VL),
 (JX,VM), (JX,VN), (dX,VO), (JA,VP), (JX,VQ), (JX,VR), (JX,VS), (JX,VT), (JX,VU), (JX,VV), (JX,VW), (JX,VX), (JX,VY),
 (JX,VZ), (JX,WA), (JX,VB), (JX,VC), (JX,WC), (JY,VA), (JY,VB), (JY,VC), (JY,VD), (JY,VE), (JY,VF), (JY,VG),
 (JY,VH), (JY,VI), (JY,VJ), (JY,VE), (JY,VL), (JY,VM), (JY,VN), (JY,VO), (JY,VP), (JT,VQ), (JY,VR), (JY,VS), (JY,VT),
 (JY,VU), (JY,VV), (JY,VW), (JY,VX), (JT,VY), (JT,VZ), (JY,WA), (JY,VB), (JY,VC), (JZ,VA), (JZ,VB), (JZ,VC),
 25 (JZ,VD), (JZ,VE), (JZ,VF), (JZ,VG), (JZ,VH), (JZ,VI), (JZ,VJ), (JZ,VK), (JZ,VL), (JZ,VM), (JZ,VN), (JZ,VO), (JZ,VP),
 (JZ,VQ), (JZ,VR), (JZ,VS), (JZ,VT), (JZ,VU), (JZ,VV), (JZ,VW), (JZ,VX), (JZ,VY), (JZ,VZ), (JZ,WA), (JZ,VB),
 (JZ,VC),

30 (KA,VA), (KA,VB), (KA,VC), (KA,VD), (KA,VE), (KA,VF), (KA,VG), (KA,VH), (KA,VI), (KA,VJ), (KA,VK), (KA,VL),
 (KA,VM), (KA,VN), (KA,VO), (KA,VP), (KA,VQ), (KA,VR), (KA,VS), (KA,VT), (KA,VU), (KA,VV), (KA,VW), (KA,VX),
 (KA,VY), (KA,VZ), (KA,WA), (KA,VB), (KA,VC), (KB,VA), (KB,VB), (KB,VC), (KB,VD), (KB,VE), (KB,VF), (KB,VG),
 (KB,VH), (KB,VI), (KB,VJ), (KB,VK), (KB,VL), (KB,VM), (KB,VN), (KB,VO), (KB,VP), (KB,VQ), (KB,VR), (KB,VS),
 (KB,VT), (KB,VU), (KB,VV), (KB,VW), (KB,VX), (KB,VY), (KB,VZ), (KB,WA), (KB,VB), (KB,VC), (KB,VO), (KC,VA), (KC,VA),
 (KC,VB), (KC,VB), (KC,VC), (KC,VD), (KC,VE), (KC,VF), (KC,VG), (KC,VH), (KC,VI), (KC,VJ), (KC,VE), (KC,VL),
 35 (KC,VM), (KC,VM), (KC,VO), (KC,VP), (KC,VQ), (KC,VR), (KC,VS), (KC,VT), (KC,VU), (KC,VV), (EC,VA), (KC,VD),
 (KC,VY), (KC,VZ), (KC,WA), (KC,VB), (KC,VC), (KC,WC), (KD,VC), (KD,VD), (KD,VE), (KD,VF), (KD,VG), (KD,VH), (KD,VI),
 (KD,VJ), (KD,VY), (KD,VL), (KD,VM), (KD,VN), (KD,VO), (KD,VP), (KD,VQ), (KD,VR), (KD,VS), (KD,VT), (KD,VU),
 (KD,VV), (KD,VW), (KD,VX), (KD,VY), (KD,VZ), (KD,WA), (KD,VB), (KD,VC), (KE,VA), (KE,VB), (KE,VC), (KE,VD),
 (KE,VE), (KE,VF), (KE,VG), (KE,VH), (KE,VI), (KE,VJ), (KE,VK), (KE,VL), (KE,VM), (KE,VN), (KE,VO), (KE,VP),
 40 (KE,VQ), (KE,VR), (KE,VS), (KE,VT), (KE,VU), (KE,VV), (KE,VW), (KE,VX), (KE,VY), (KE,VZ), (KE,WA), (KE,VB),
 (KE,VC), (KF,VA), (KF,VB), (KF,VC), (KF,VD), (KF,VE), (KF,VF), (KF,VG), (KF,VH), (KF,VI), (KF,VJ), (KF,VK),
 (KF,VL), (KF,VM), (KF,VN), (KF,VO), (KF,VP), (KF,VQ), (KF,VR), (KF,VS), (IK,VT), (KF,VU), (KF,VV), (KF,VW),
 (KF,VX), (KF,VY), (KF,VZ), (KF,WA), (KF,VB), (KF,VC), (KF,VC), (KG,VA), (KG,VB), (KG,VC), (KG,VD), (KG,VE), (KG,VE),
 (KG,VG), (KG,VH), (KG,VI), (KG,VJ), (KG,VK), (KG,VL), (KG,VM), (KG,VN), (KG,VO), (KG,VP), (KG,VQ), (KG,VR),
 45 (KG,VS), (KG,VT), (KG,VU), (KG,VV), (KG,VW), (KG,VX), (KG,VY), (KG,VZ), (KG,WA), (KG,VB), (KG,VC),
 (KH,VA), (KH,VB), (KH,VC), (KH,VD), (KH,VE), (KH,VF), (KH,VG), (KH,VH), (KH,VI), (KH,VJ), (KH,VK), (KH,VL),
 (KH,VM), (KH,VN), (KH,VO), (KH,VP), (KH,VQ), (KH,VR), (KH,VS), (KH,VT), (KH,VU), (KH,VV), (KH,VW), (KH,VX),
 (KH,VY), (KH,VZ), (KH,WA), (KH,VB), (KH,VC), (KI,VA), (KI,VB), (KI,VC), (KI,VD), (KI,VE), (KI,VF), (KI,VG),
 (KI,VH), (KI,VI), (KI,VJ), (KI,VK), (KI,VL), (KI,VM), (KI,VN), (KI,VO), (KI,VP), (KI,VQ), (KI,VR), (KI,VS), (KI,VT),
 50 (KI,VU), (KI,VV), (KI,VW), (KI,VX), (KI,VY), (KI,VZ), (KI,WA), (KI,VB), (KI,VC), (KJ,VA), (KJ,VB), (KJ,VC), (KJ,VD),
 (KJ,VE), (KJ,VF), (KJ,VG), (KJ,VH), (KJ,VI), (KJ,VJ), (KJ,VK), (KJ,VO), (KJ,VM), (KJ,VN), (EJ,VO), (EJ,VP), (KJ,VQ),
 (KJ,VR), (KJ,VS), (KJ,VT), (KJ,VU), (KJ,VV), (KJ,VW), (EJ,VX), (KJ,VY), (KJ,VZ), (KJ,WA), (KJ,VB), (KJ,VC),
 (KK,VA), (KK,VB), (KK,VC), (KK,VD), (KK,VE), (KK,VF), (KK,VG), (KK,VH), (KK,VI), (KK,VJ), (KK,VK), (KK,VL),
 (KK,VM), (KK,VN), (KK,VO), (KK,VP), (KK,VQ), (KK,VR), (KK,VS), (KK,VT), (KK,VU), (KK,VV), (KK,VW), (KK,VX),
 55 (KK,VY), (KK,VZ), (KK,WA), (KK,VB), (KK,VC), (KL,VA), (KL,VB), (KL,VC), (KL,VD), (KL,VE), (KL,VF), (KL,VG),
 (KL,VH), (KL,VI), (KL,VJ), (KL,VK), (KL,VL), (IL,VM), (KL,VN), (KL,VO), (KL,VP), (KL,VQ), (KL,VR), (KL,VS), (KL,VT),
 (KL,VU), (KL,VV), (KL,VW), (KL,VX), (KL,VY), (KL,VZ), (KL,WA), (KL,VB), (KL,VC), (KM,VA), (KM,VB), (KM,VC), (KM,VD),
 (KM,VE), (KM,VE), (KM,VG), (KM,VH), (KM,VI), (KM,VJ), (KM,VK), (KM,VL), (KM,VM), (KM,VN), (KM,VO),
 (KM,VP), (KM,VQ), (KM,VR), (KM,VS), (KM,VT), (KM,VU), (KM,VV), (KM,VW), (KM,VX), (KM,VY), (KM,VZ),
 60 (KM,WA), (KM,VB), (KM,VC), (KN,VA), (KN,VB), (KN,VC), (KN,VD), (KN,VE), (KN,VF), (KN,VG), (KN,VH), (KN,VI),
 (KN,VJ), (KN,VK), (KN,VL), (KN,VM), (KN,VN), (KN,VO), (KN,VP), (KN,VQ), (KN,VR), (KN,VS), (KN,VT), (KN,VU),
 (KN,VV), (KN,VW), (KN,VX), (KN,VY), (KN,VZ), (KN,WA), (KN,VB), (KN,VC), (KO,VA), (KO,VB), (KO,VC), (KO,VD),
 (KO,VE), (KO,VF), (KO,VG), (KO,VH), (KO,VI), (KO,VJ), (KO,VK), (KO,VL), (KO,VM), (KO,VN), (KO,VO), (KO,VP),
 (KO,VQ), (KO,VR), (KO,VS), (KO,VT), (KO,VU), (KO,VV), (KO,VW), (KO,VX), (KO,VY), (KO,VZ), (KO,WA),

(MN,VM), (MN,VN), (MN,VO), (MN,VP), (MN,VQ), (MN,VR), (MN,VS), (MN,VT), (MN,VU), (MN,VV), (MN,VW), (MN,VX), (MN,VY), (MN,VZ), (MN,WA), (MN,WB), (MN,WC).

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "emesis, vómitos y/o estreñimiento" incluye náuseas, emesis, vómitos y/o estreñimiento que son inducido por la ingestión de un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide (particularmente receptor de opioide). Concretamente, entre los ejemplos del "compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide" se incluyen morfina, oxicodona, fentanilo, metadona, codeína, dihidrocodeína, hidromorfona, levorfanol, meperidina, propoxifeno, dextropropoxifeno, tramadol y una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos. En particular, en el caso de que el compuesto sea morfina, oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, el presente compuesto resulta particularmente eficaz.

15 La influencia del presente compuesto sobre la emesis o los vómitos puede confirmarse mediante, por ejemplo, el ensayo siguiente.

Treinta minutos después de la ingestión de una dieta, se administra cada sustancia de ensayo en un hurón. El compuesto de ensayo se disuelve en xilitol al 5% y se administra a una dosis de 5 mg/kg. Treinta minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se administran por vía subcutánea 0,6 mg/kg de morfina y se observan visualmente los síntomas de vómito hasta 30 minutos después de la administración de la morfina.

20 Para cada emesis (movimiento de constricción rítmica en una parte abdominal) y vómito (acción de expulsión de una sustancia de vómito o acción similar), se recoge el tiempo de aparición, el tiempo de latencia (tiempo desde la administración de la morfina hasta la aparición inicial del síntoma de vómito) y el tiempo de mantenimiento (tiempo desde el vómito inicial hasta el vómito final).

25 Además, la influencia del presente compuesto sobre el estreñimiento puede confirmarse mediante, por ejemplo, el ensayo siguiente.

30 1) Preparación de una dieta de ensayo (pigmento)

Mediante la utilización de una solución acuosa de azul de Evans al 0,5% p/v, se preparó una solución salina de carboximetilcelulosa al 2,5% p/v y ésta se utilizó como dieta de ensayo.

35 2) Animal

Por ejemplo, puede utilizarse una rata Wistar macho (de 6 a 7 semanas de edad). Se somete a ayuno al animal desde aproximadamente 20 ó más horas antes de iniciar el ensayo y se proporciona agua ad lib.

40 3) Compuesto de ensayo y medio

Se disolvió el compuesto de ensayo en un solvente (DMAA/solutol/meglumina al 5%=15/15/70).

DMAA: N,N-dimetilacetamida

Solutol (marca comercial registrada) HS15

Meglumina: D(-)-N-metilglucamina

45 Se disolvió hidrocloreuro de morfina en una solución salina fisiológica.

El compuesto de ensayo, el solvente y la morfina se administraron en una cantidad líquida de 2 ml/kg.

50 4) Método

Se administró por vía subcutánea el compuesto de ensayo, 0,03, 0,1, 0,3, 1 ó 3 mg/kg (grupo de administración de compuesto de ensayo) o el solvente (grupo de administración de solvente) y se administró por vía subcutánea la cantidad de 3 mg/kg de morfina en todos los grupos tras 75 minutos. A modo de grupo de control se administró por vía subcutánea el solvente y se administró una solución salina fisiológica tras 75 minutos.

55 Se administró por vía oral la dieta de ensayo, 2 ml/rata, 30 minutos después de la administración de la morfina. Quince minutos después de la dieta de ensayo (120 minutos tras la administración de la sustancia de ensayo), se aisló a partir de las ratas del esófago hasta un área ileocecal próximo a la parte cardíaca del estómago. Se midió la distancia entre la parte pilórica del estómago y la parte ileocecal (longitud completa del intestino delgado) y la distancia alcanzada en la parte frontal por un pigmento (distancia de desplazamiento del pigmento).

60 5) Procesamiento de los datos

Tasa de transporte (%)=(distancia despl. pigm. (cm))/long. total de intestino delgado (cm) x 100

M.P.E. (%) = {(tasa de transporte de intest.delg. (%) de cada individuo de grupo de admin. de compuesto · tasa de transporte media en intestino delg. (%) de grupo de admin. de solvente)/(tasa de transporte media de intest.delg. (%) de grupo de control - tasa de transporte media de intest. delgado (%) de grupo de admin. de solvente)} x 100

5 Se calculó un valor de ED₅₀ mediante estimación inversa de la regresión con un programa SAS utilizando el % de MPE y fijando un valor de 100% para el grupo de control.

10 El presente compuesto presenta actividad antagonista de receptor de opioide (particularmente receptores de opioide 8 y μ). Por lo tanto, el presente compuesto resulta eficaz en el tratamiento y/o en la prevención de trastornos del tránsito del tracto digestivo que se producen por una causa tal como la dispepsia aguda, el alcoholismo agudo, el envenenamiento alimentario, el resfriado, las úlceras estomacales, las úlceras duodenales, el cáncer de estómago, el íleo, la apendicitis, la peritonitis, la coleditiasis, la hepatitis, la inflamación hepática, la encefalitis, la meningitis, la presión cerebral incrementada, el traumatismo cefálico, la náusea por movimiento, el vómito durante el embarazo, efectos secundarios de la quimioterapia, efectos secundarios debidos a la terapia de radiación, efectos secundarios debidos a agentes anticáncer, presión-estenosis del tracto digestivo y coalescencia de tracto intestinal tras la cirugía, el tratamiento y/o la prevención de la emesis y el vómito que se produce por un causa tal como el incremento de la presión cerebral debido a tumor cerebral, hemorragia cerebral, meningitis, irradiación del cerebro, y el tratamiento y/o la prevención del estreñimiento agudo derivado de una causa, tal como el íleo, la úlcera duodenal o la apendicitis, relajando el estreñimiento derivado de una causa tal como un trastorno nervioso, niveles bajos de nutrientes, prostración general, deficiencia de vitaminas, anemia, reducción de la sensibilidad o insuficiencia de estimulación mecánica, o estreñimiento convulsivo derivada de una causa tal como estrés, además de la emesis-vómitos-estreñimiento inducidos por un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide.

25 Debido a que el presente compuesto presenta una baja transición cerebral, muestra un elevado efecto de alivio sobre un efecto secundario tal como emesis, vómitos, estreñimiento y similar inducido por una actividad agonista de receptor de opioide prácticamente sin que inhiba la actividad analgésica de un compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide que se administra en el paciente con una reducción del dolor acompañante (por ejemplo dolor canceroso (dolor debido a transición ósea, presión nerviosa, presión intracraneal incrementada, infiltración de tejidos blandos, dolor debido a estreñimiento o espasmo muscular, dolor de órganos internos, músculos, fascia, periferia de articulaciones de cintura u hombro, dolor crónico tras cirugía), SIDA, etc.). Además, el presente compuesto presenta una actividad antagonista pura sobre un receptor de opioide y también presenta una ventaja de seguridad en que la actividad inhibidora del canal de ERGh es baja, no existe toxicidad cardiaca, etc. Además, el presente compuesto presenta además una característica ventajosa de dinámica en el cuerpo, tal como una elevada absorbabilidad oral, elevada estabilidad en el plasma humana, elevada biodisponibilidad y similares, y resulta muy eficaz como medicamento.

35 En el caso de que el presente compuesto se administre contra emesis, vómitos o estreñimiento inducido por un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide, la administración puede producirse antes, después o simultáneamente a la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide. Un intervalo de administración entre estos dos tipos de fármaco no se encuentra particularmente limitado. Por ejemplo, en el caso de que el presente compuesto se administre tras la administración del compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide, en el caso de que la administración se realice entre inmediatamente después y aproximadamente 3 días después, preferentemente entre inmediatamente después y aproximadamente 1 día después de la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide, el presente compuesto funciona más eficazmente. Además, en el caso de que la presente invención se administre antes de la administración del compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide, en el caso de que la administración se realice entre inmediatamente antes y aproximadamente 1 día antes, preferentemente entre inmediatamente antes y aproximadamente 12 horas antes de la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide, el presente compuesto funciona más eficazmente.

En el caso de que el presente compuesto se administre como agente para el tratamiento y/o la prevención de emesis, vómitos y/o estreñimiento, puede utilizarse conjuntamente con otro agente para el tratamiento y/o la prevención de emesis, vómitos y/o estreñimiento. Por ejemplo, resulta posible administrar el agente conjuntamente con hidrocloreto de ondansetrona, esteroide cortical adrenal (metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, etc.), proclorperazina, haloperidol, timiperona, perfenazina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, hidrocloreto de clorpromazina, droperidol, laxante estimulador (senósido, picosulfato sódico, etc.), laxante osmótico (lactulosa, etc.) o laxante salino (óxido de magnesio, etc.).

Alternativamente, puede administrarse un agente de combinación entre el presente compuesto y un compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide, o un agente de combinación entre el presente compuesto y otro agente para el tratamiento y/o la prevención de emesis, vómitos y/o estreñimiento.

En el caso de que el presente compuesto se administre en un ser humano, puede administrarse por vía oral como polvos, gránulos, Tablatas, cápsulas, píldoras, soluciones o similares, o por vía parenteral, como inyecTablas, supositorios, agentes absorbibles transdérmicos, agentes absorbibles o similares. Resultan preferibles los agentes orales.

Además, el presente compuesto puede formularse en preparaciones farmacéuticas mediante la adición de aditivos farmacéuticos, tales como excipientes, ligantes, agentes humectantes, agentes desintegrantes, lubricantes y similares, los cuales resultan adecuados para formulaciones, y una cantidad eficaz del presente compuesto.

El presente compuesto puede formularse en mezclas médicas en las que se incluye un compuesto que presenta la actividad agonista de receptor de opioide y/ otro agente para el tratamiento y/o la prevención de emesis, vómitos y/o estreñimiento y, en caso necesario, diversos aditivos farmacéuticos.

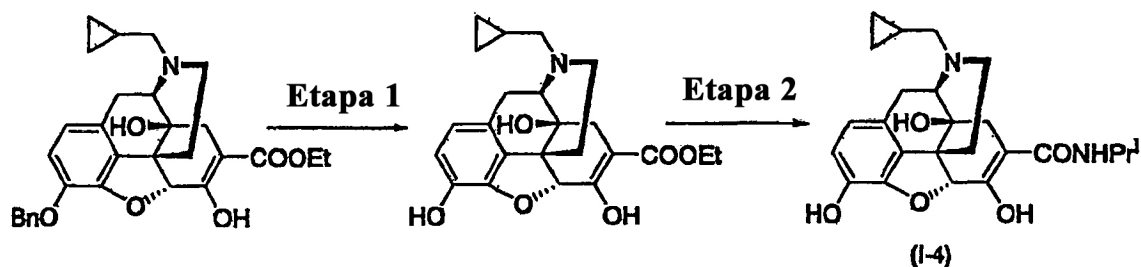
Una dosis es diferente según el estado de la enfermedad, la vía de administración, la edad y el peso del paciente, y habitualmente es de entre 0,1 μg y 1 g/día, preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/día en el caso de que se administre por vía oral en un adulto, y habitualmente es de entre 0,1 μg y 10 g/día, preferentemente de entre 0,1 y 2 g/día en el caso de que se administre por vía parenteral.

Los Ejemplos y Ejemplos de ensayo siguientes ilustran la presente invención en mayor detalle, aunque la presente invención no se encuentra limitada a estos Ejemplos.

[Ejemplo 1]

Producción de Compuesto (I-4)

[Fórmula química 11]



en la que Bn indica bencilo, Et indica etilo y Prⁱ indica isopropilo.

(Primera etapa) 7-Etoxicarbonilnaltrexona

A una suspensión de 3-b-bencil-7-etoxicarbonilnaltrexona descrita en la literatura no de patentes nº 2 (11,16 g, 22,15 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) y metanol (50 ml) se añadió hidróxido de paladio (catalizador de Perlman) (1,2 g) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras la filtración del catalizador, se concentró el filtrado y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano con el fin de obtener 8,96 g (92%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

RMN (300MHz, CDCl₃) δ 0,14-0,17 (m, 2H), 0,55-0,58 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,23-1,29 (m, 3H), 1,67 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,02 (dd, 1H, J = 1,2, 16,2 Hz), 2,20-2,79 (m, 8H), 3,08 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,24 (br, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 5,17 (br, 1H), 6,59 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,1Hz), 12,12 (s, 1H).

Análisis elemental (C₂₃H₂₇NO₆ · 0,2H₂O)

(Valor calculado) C, 66,24; H, 6,62; N, 3,36.

(Valor observado) C, 66,29; H, 6,50; N, 3,45.

(Segunda etapa) 7-Isoprilaminocarbonilnaltrexona

5

Una solución de 7-etoxicarbonilnaltrexona obtenida en la primera etapa (200 mg, 0,484 mmoles), isopropilamina (0,412 ml, 4,84 mmoles) y trietilamina (0,202 ml, 1,45 mmoles) en 2-metoxietanol (1,5 ml) se agitó a 180°C durante 45 minutos bajo irradiación de microondas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 7 ml de ácido clorhídrico 5 moles/l a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 70°C durante 20 minutos. Tras enfriar la solución de reacción, se ajustó el valor de pH a 8,5 con amonio acuoso, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, y se secó, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo: metanol=99:1 a 94:6) con el fin de obtener 140 mg del compuesto del título con un rendimiento de 68%. RMN (300MHz, d6-DMSO) δ 0,12-0,15 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,41 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 1,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 2,04-2,62 (m, 8H), 3,04 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,24 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,40 (br d, 1H, J = 7,2 Hz), 9,16 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).

10

15

Análisis elemental (C₂₄H₃₀N₂O₅ · 0,2H₂O)

(Valor calculado) C, 67,02; H, 7,12; N, 6,51.

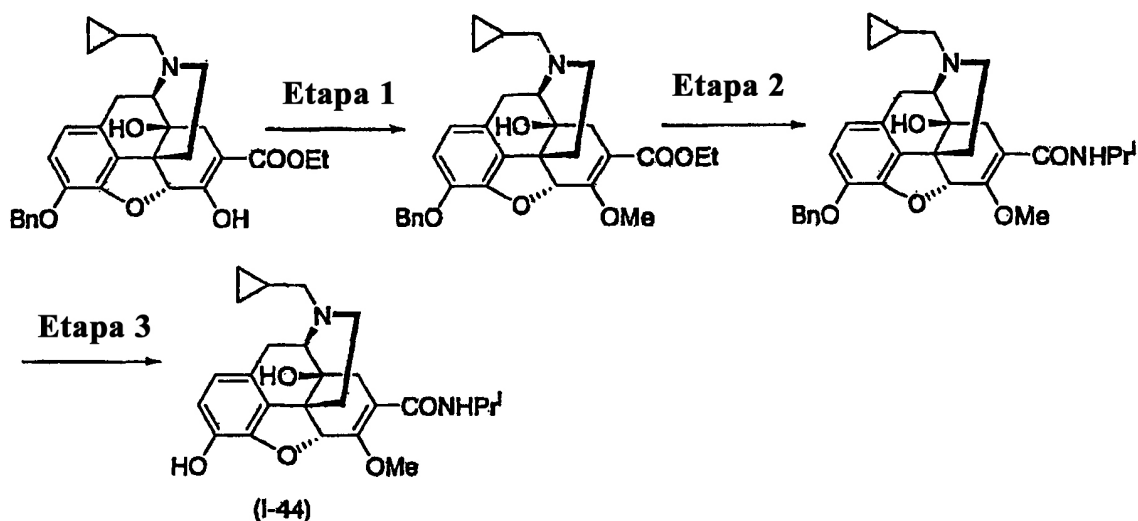
(Valor observado) C, 67,02; H, 7,20; N, 6,49.

20

[Ejemplo 2]

Producción de Compuesto (I-44)

[Fórmula química 12]



25

en la que Bn indica bencilo, Me indica metilo, Et indica etilo y Prⁱ indica isopropilo.

(Primera etapa) 3-O-Bencil-7-etoxicarbonil-6-O-metilnaltrexona

30

A una solución de 3-O-bencil-7-etoxicarbonilnaltrexona descrita en la literatura no de patentes nº 2 (504 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió sucesivamente 1,1'-azodicarbonilpiperidina (379 mg, 1,5 mmoles), tri-n-butilfosfina (370 ml, 1,5 mmoles) y metanol (41 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se concentró la solución de reacción bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) con el fin de obtener el compuesto del título (421 mg, 81%) en forma de aceite incoloro.

35

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,10-0,20 (m, 2H), 0,50-0,65 (m, 2H) 0,88 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,15-2,80 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,86 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,18 (br s, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28-7,45 (m, 5H)

40

(Segunda etapa) 3-O-Bencil-7-isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona

A una solución mezclada de 3-O-bencil-7-etoxicarbonil-6-O-metilnaltrexona obtenida en la primera etapa (145 mg, 0,28 mmoles) en metanol (6 ml) y dioxano (2 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico al 50% (2 ml)

y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó el pH a 4 con 0,5 M de una solución acuosa de ácido cítrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo cristalino resultante, 3-O-bencil-7-carboxi-6-O-metilnaltrexona, se utilizó en la reacción siguiente sin purificación. A una solución del residuo anteriormente indicado en dimetilformamida (3 ml) se añadió sucesivamente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (40 mg, 0,2 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,2 mmoles) e isopropilamina (16 ml, 0,182 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=9/1), con el fin de obtener el compuesto del título (39 mg, 44%) en forma de espuma incolora.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,10-0,20 (m, 2H), 0,50-6,65 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,13 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,58 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,08-2,80 (m, 8H), 2,99-3,30 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,83 (br s, 1H), 5,14 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 5,23 (br s, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,45 (m, 6H)

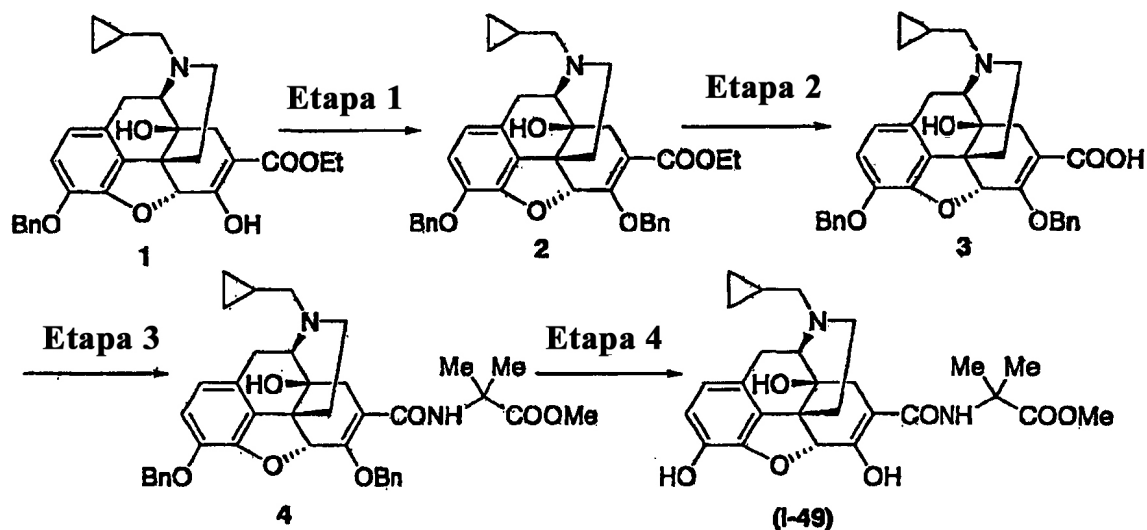
(Tercera etapa) 7-Isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona

A una solución de 3-O-bencil-7-isopropilaminocarbonil-6-O-metilnaltrexona obtenida en la segunda etapa (33 mg, 0,073 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidróxido de paladio (33 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=9/1), con el fin de obtener el compuesto del título (13 mg, 41%) en forma de espuma incolora.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,10-0,15 (m, 2H), 0,50-0,70 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,12 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,06-2,80 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H)

[Ejemplo 3]

[Fórmula química 13]



en la que Bn indica bencilo, Me indica metilo y Et indica etilo.

(Primera etapa)

Una solución de compuesto (1) (28,7 g, 57,0 mmoles) en tetrahidrofurano (250 ml) se enfrió a -10°C y a la solución se añadió sucesivamente 1,1'-azodicarbonilpiperidina (21,6 g, 85,5 mmoles) y tri-n-butilfosfina (21,4 ml, 85,5 mmoles) y alcohol bencilico (6,50 ml, 62,7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y 45 minutos. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo→cloroformo/metanol=50/1) con el fin de obtener cuantitativamente el compuesto objetivo (2) (33,83 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,10-0,20 (m, 2H), 0,50-0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20-3,60 (m, 11H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,10-5,35 (m, 5H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15-7,50 (m, 10H)

(Segunda etapa)

5 A una solución mezclada de compuesto (2) obtenida en la primera etapa (33,8 g, 57,0 mmoles) en metanol (130 ml) y dioxano (43 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 4N (43 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 horas y 35 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se ajustó a un pH de entre 3 y 4 con hielo-agua y ácido clorhídrico 2 N, seguido de la extracción con una solución mixta de acetato de etilo y tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se convirtió en unos polvos con éter con el fin de obtener el compuesto objetivo (3) (24,8 g, 77%) en forma de unos polvos incoloros.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,20-0,40 (m, 2H), 0,50,0,65 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,30-3,60 (m, 11H), 5,00-5,25 (m, 5H), 5,39 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,52 (m, 10H)

15 (Tercera etapa)

20 A una solución de compuesto (3) obtenida en la segunda etapa (350 mg, 0,619 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió sucesivamente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (142 mg, 0,743 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,743 mmoles), hidrocloreto de metil-éster de dimetilglicina (114 mg, 0,743 mmoles) y N-metilmorfolina (82 ml, 0,743 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en hielo-agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50/1), con el fin de obtener el compuesto objetivo (4) (300 mg, 73%) en forma de espuma amarillo pálido.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,08-0,20 (m, 2H), 0,50-0,60 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,55-2,80 (m, 11H), 3,62 (s, 3H), 4,85 (br s, 1H), 5,13-5,40 (m, 5H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,48 (m, 10H), 7,94 (s, 1H)

30 (Cuarta etapa)

35 A una solución de compuesto (4) obtenida en la tercera etapa (290 mg, 0,436 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió hidróxido de paladio (60 mg), seguido de agitación durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó con hexano/acetato de etilo con el fin de obtener el compuesto objetivo (I-49) (181 mg, 86%) en forma de cristales incoloros.

40 RMN-¹H (DMSO-d₆, ppm): 0,10-0,20 (m, 2H), 0,40-0,57 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,40-3,40 (m, 11H), 3,55 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 13,78 (br s, 1H)

Según el mismo procedimiento pueden sintetizarse otros compuestos (I). Posteriormente se muestran fórmulas estructurales y constantes físicas.

45 En las tablas, Me indica metilo, Et indica etilo, Prⁱ indica isoprilo y Ph indica fenilo.

Además, en las tablas,

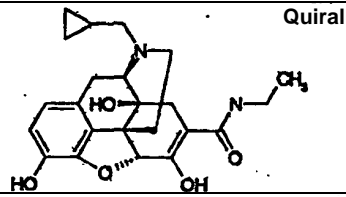
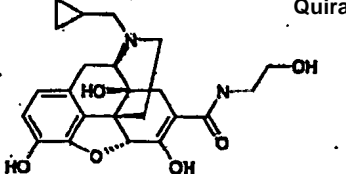
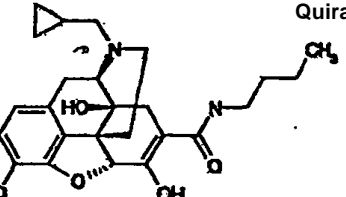
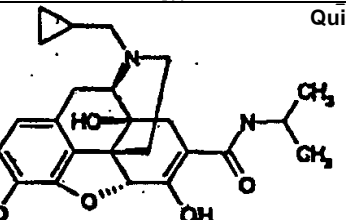
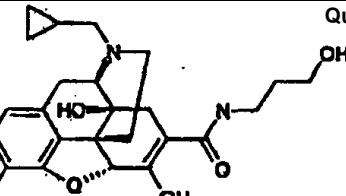
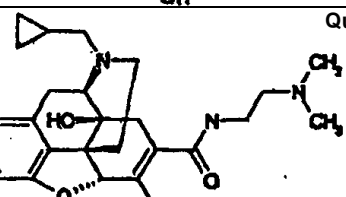
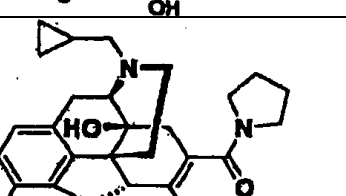
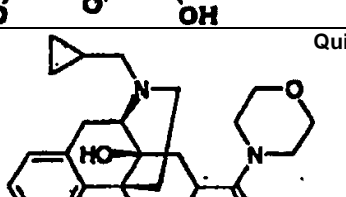
[Fórmula química 14]

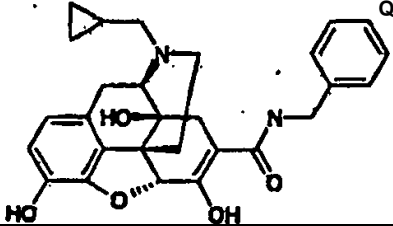
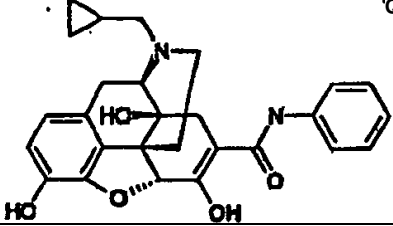
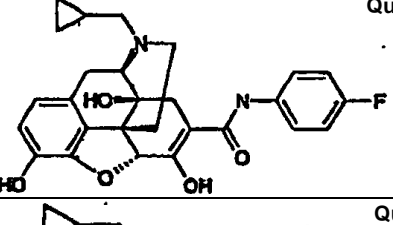
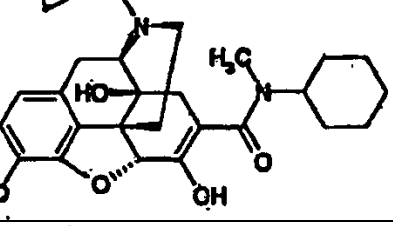
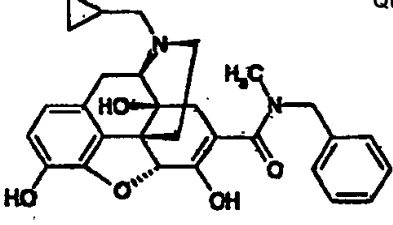
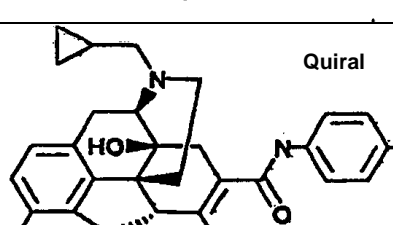


50

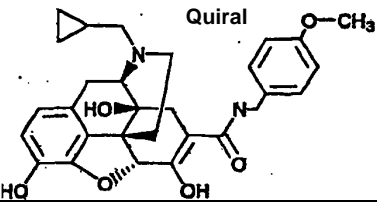
[Tabla 9]

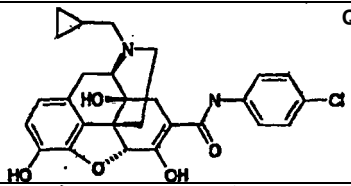
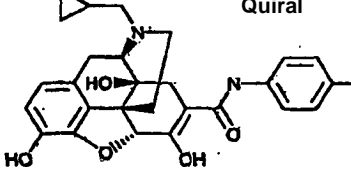
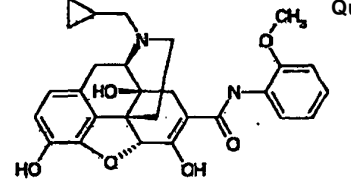
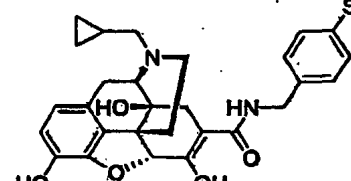
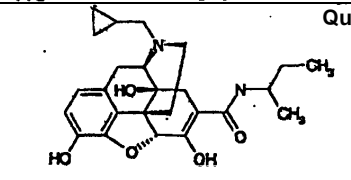
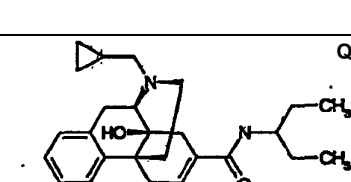
Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
--------------	--------------------	--

I-1	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,60 (m 2H), 1,87 (m, 1H), 1,13 (t J = 7,2 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,20-2,80 (m, 7H), 3,00-3,35 (m, 5H), 4,84 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,57 (d J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 14,20 (br s, 1H)
I-2	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,1,0-0,20 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,90-3,40 (m, 14H), 4,71 (s, 1H), 4,73 (br s, 1H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H)
I-3	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	(CDCl ₃) 0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,62 (m, 2H), 0,81-0,98 (m, 4H), 1,24-1,74 (m, 9H), 2,21-2,77 (m, 7H), 3,05-3,30 (m, 5H), 4,93 (s, 1H), 5,40 (br t, 1H), 6,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,7Hz, 1H), 14,21 (s, 1H)
I-4	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,15 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 1,02 (d, 3H, J = 6,6Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,41 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 1,85 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 2,04-2,62 (m, 8H), 3,04 (d, 1H, J = 18,6 Hz), 3,24 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 6,4Hz), 7,40 (br d, 1H, J = 7,2 Hz), 9,10 (s, 1H), 14,50 (s, 1H)
I-6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,62 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,83-3,20 (m, 11H), 4,41 (br s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz), 6,56 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 14,42 (s, 1H)
I-6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,82 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,42 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,83-2,64 (m, 10H), 2,10 (s, 6H), 3,00-3,18 (m, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,7 Hz), 6,56 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H),
I-7	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 2,4, 12,6 Hz, 2H), 1,85-2,80 (m, 10H), 3,00-9,25 (m, 3H), 3,35-3,60 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 5,85 (br s, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H)
I-8	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,45-0,68 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,35 (d J = 11,4 Hz, 1H), 1,65-2,20 (m, 4H), 2,30-3,60 (m, 13H), 4,29 (dd, J = 4,8, 12,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,23 (br s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 8,1 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,25 (br s, 1H)

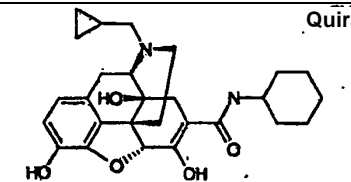
I-9		(CDCl ₃) 0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,62 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,62--2,77 (m, 6H), 3,07 (d, J = 1 8,6 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 8,7 Hz), 6,72 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,22-7,39 (m, 5H), 14,15 (s, 1H),
I-10		0,10-0,24 (m, 2H), 0,45-0,60 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,78 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,54 (d, J 8,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,24 (br s, 1H),13,90 (br s, 1H)
I-11		0,10-0,22 (m, 2H), 0,44-0,58 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,75-3,40 (m, 10H), 4,79 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48-7,58 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 13,90 (br s, 1H)
I-12		0,10-0,18 (m, 2H), 0,52-0,60 (m, 2H), 0,80-0,98 (m, 2H), 0,98-3,21 (m, 26H), 4,41 (br, s, 1H), 4,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J 8,1 Hz, 1H)
I-13		0,10-0,25 (m, 2H), 0,50-0,60 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,58 (d, J = 111,7 Hz, 1H), 2,65-2,50 (m, 6H), 2,55-2,90 (m, 5H), 3,00-3,30 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,81-4,87 (m, 2H), 5,55 (br s, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 1H), 7,20-7,40 (m, 5H)
I-14		0,10-0,22 (m, 2H), 0,45-0,80 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,10-3,40 (m, 10H), 3,76 (s, 3H), 4,96 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (br s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 14,00 (br s, 1H)

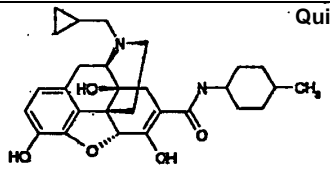
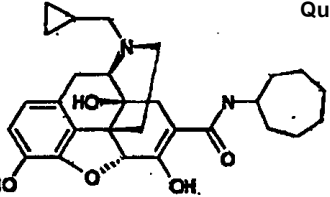
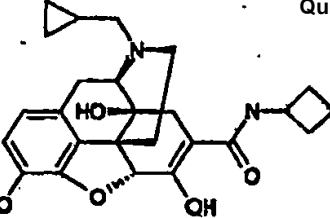
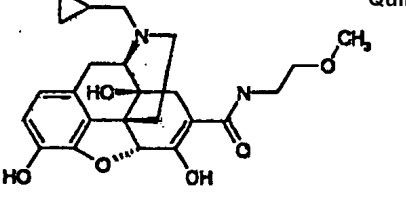
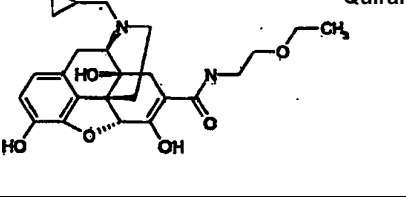
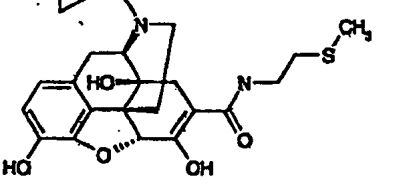
[Tabla 11]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-15		0,05-0,20 (m, 2H), 0,46-0,60 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,00-3,35 (m, 10H), 3,78 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,91 (s, 1H), 5,81 (br s, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 14,13 (br s, 1H)

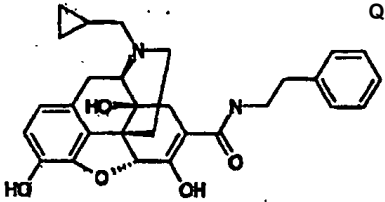
I-16	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,77 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,53-7,80 (m, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 13,80 (br s, 1H)
I-17	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,44-0,80 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 13H), 4,77 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 13,90 (br s, 1H)
I-18	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,65-3,40 (m, 10H), 3,80 (s, 3H), 4,81 (br s, 2H), 8,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 12,90 (br s, 1H)
I-19		
I-20	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,46-0,52 (dd, J = 8,3 Hz, 2H), 0,71-0,85 (m, 4H), 0,98-1,06 (dd, J = 6,8, 17,3 Hz, 4H), 1,35-1,45 (m, 4H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,44-2,61 (m, 3,04 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,19-3,24 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 6,50-8,57 (dd, J = 8,1, 14,4 Hz, 2H), 7,31-1,38 (m, 1H), 9,15 (br-a, 1H), 14,52 (br s, 1H)
I-21	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 0,69-0,88 (m, 6H), 1,32-1,41 (m, 5H), 1,88 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,06-2,30 (m, 4H), 2,46-2,61 (m), 3,04 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,19-3,24 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 2H), 6,05-6,58 (dd, J = 8,8, 14,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,15 (br s, 1H), 14,55 (br s, 1H)

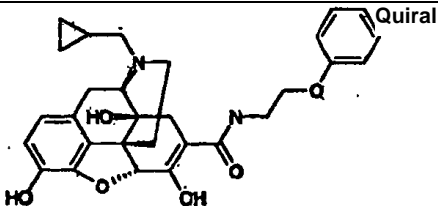
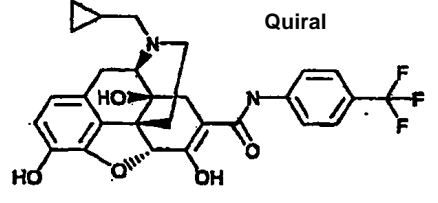
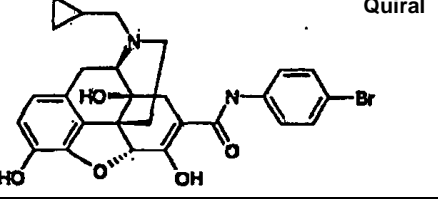
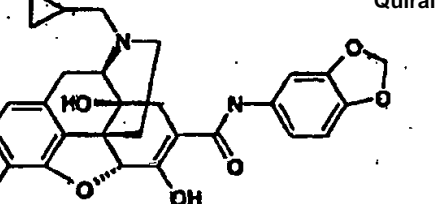
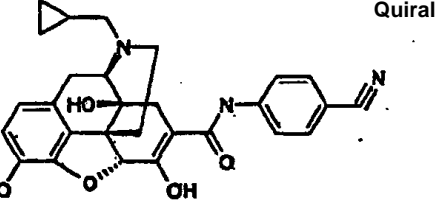
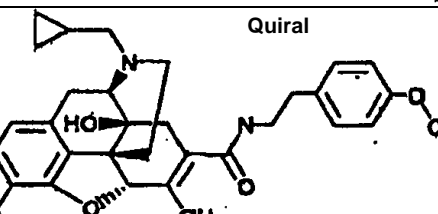
[Tabla 12]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-22	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,16-1,28 (m, 4H), 1,39-1,43 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,54-1,70 (m, 6H), 1,84-1,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,08-2,60 (m, 6H), 3,00-3,07 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,60 (br s, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 6,49-6,57 (dd, J = 8,1, 14,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,13 (br s, 1H), 14,47 (br s, 1H)

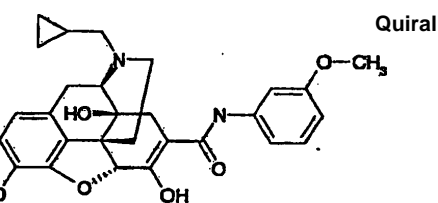
I-23	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 0,83-0,92 (m, 4H), 1,19-1,70 (m, 9H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,06-2,61 (m, 9H), 3,01-3,07 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,18-3,20 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 6,52-6,55 (dd, J = 8,1, 14,4 Hz, 2H), 9,13 (br s, 1H), 14,48 (br s, 1H)
I-24	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,83-0,87 (m, 1H), 1,34-1,55 (m, 12H), 1,84-1,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,09-2,60 (m, 9H), 3,00-3,07 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,17-3,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78-3,81 (m, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 6-49-6,57 (dd, J = 8,1, 14,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 9,13 (br s, 1H), 14,46 (br s, 1H)
I-25	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,13-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,39-1,43 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,85-2,32 (m, 12H), 2,43-2,61 (m), 3,01-3,07 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,18-3,20 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 4,72-4,73 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,1, 16,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,12 (br s, 1H), 14,41 (br s, 1H)
I-26	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,16-0,19 (m, 2H), 0,48-0,57 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,04-2,66 (m, 6H), 3,08 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,17-3,40 (m, 6H), 3,24 (s, 3H), 4,77 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (br t, 1H), 9,15 (s, 1H), 14,33 (s, 1H),
I-27	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,16-0,19 (m, 2H), 0,48-0,57 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,10 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,04-2,66 (m, 6H), 3,08 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,17-3,46 (m, 8H), 4,77 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (br, 1H), 9,15 (s, 1H), 14,32 (s, 1H),
I-28	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,16-0,17 (m, 2H), 0,50-0,63 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,46 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,06-2,70 (m, 6H), 3,08 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,20-3,32 (m, 6H), 4,77 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 14,31 (s, 1H),

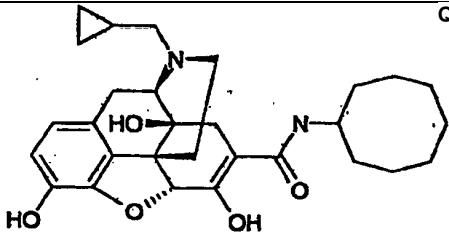
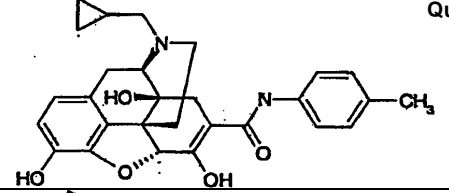
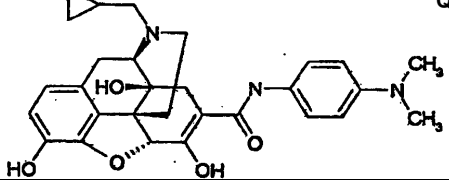
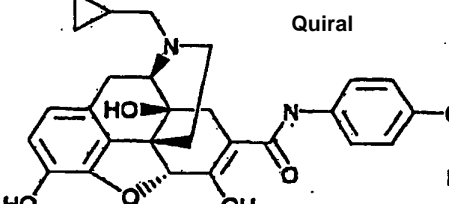
[Tabla 13]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-29	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,17-0,18 (m, 2H), 0,51-0,57 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,46 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,11-2,78 (m, 6H), 3,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,27-3,32 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,86 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 14,38 (s, 1H),

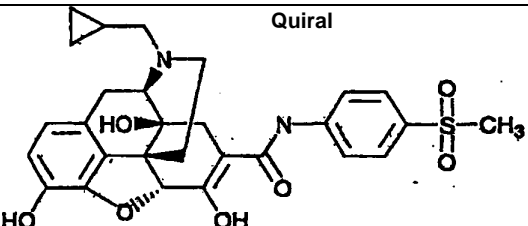
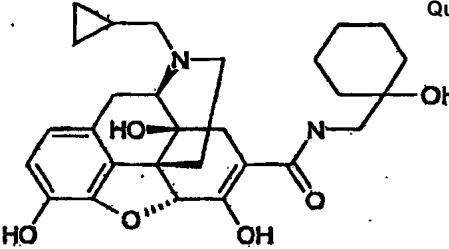
I-30		0,16-0,19 (m, 2H), 0,48-0,57 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,11-2,71 (m, 6H), 3,08 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,96-4,4,05 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,94 (br, 1H), 9,17 (s, 1H), 14,28 (s, 1H),
I-31		0,10-0,28 (m, 2H), 0,44-0,65 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,72 (br s, 1H), 4,86 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,80 (m, 4H), 9,16 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 13,90 (br s, 1H)
I-32		0,10-0,25 (m, 2H), 0,42-0,62 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,75 (br s, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,54 (m, 4H), 9,17 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 13,85 (br s, 1H)
I-33		0,10-0,25 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,77 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,82-6,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 13,98 (br s, 1H)
I-34		0,20-0,40 (m, 2H), 0,45-0,65 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,65 (br s, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,80 (m, 4H), 9,17 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-35		0,10-0,20 (m, 2H), 0,50-0,62 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 1,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,00-3,60 (m, 14H), 3,78 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 5,46 (br s, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 14,17 (br s, 1H)

[Tabla 14]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-36		0,10-0,25 (m, 2H), 0,43-0,63 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 3,71 (s, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 9,17 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 13,90 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), (br s, 1H)

I-37	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,12-0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,49 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,39-1,62 (m, 18H), 1,84-1,89 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,08-2,34 (m, 5H), 2,43-2,54 (m), 2,58-2,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,00-3,07 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,16-3,20 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3,87 (br s, 1H), 4,71-4,76 (m, 2H), 8,49-6,57 (dd, J = 8,1, 14,7 Hz, 2H), 7,38 (d J = 7,8 Hz, 1H), 9,13 (br, s, 1H), 14,47 (br s, 1H)
I-38	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 13H), 4,78 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d J = 8,4 Hz, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-39	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 16H), 4,76 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,10 (br s, 2H), 14,20 (br s, 1H)
I-40	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,30 (m, 2H), 0,45-0,65 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,48 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,77 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 13,90 (br s,

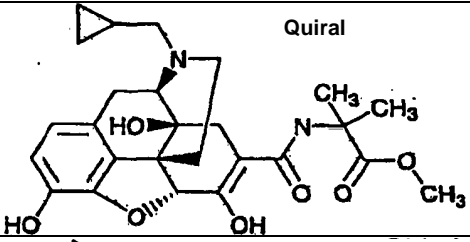
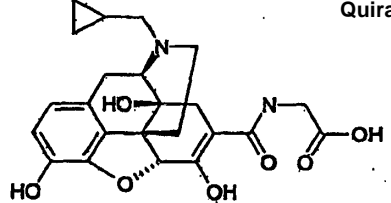
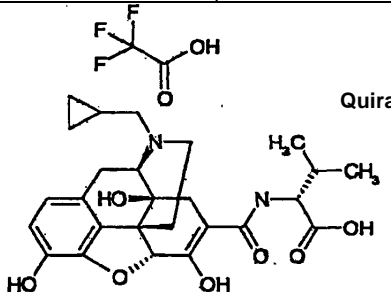
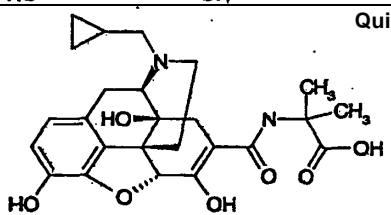
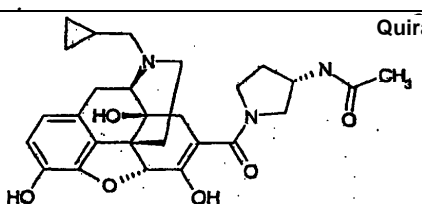
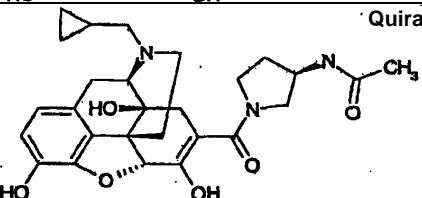
[Tabla 15]

Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-41	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,20-0,40 (m, 2H), 0,45-0,70 (m, 2H), 0,96 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,70-3,40 (m, 13H), 4,67 (br s, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 4H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-42	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,18 (br, s, 2H), 0,42-0,63 (m, 3H), 0,80-0,97 (m, 2H), 1,20-3,43 (m, 24H), 4,92 (s, 1H), 5,89 (br, s, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 14,13 (br, s, 1H)

I-43	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,12-0,19 (m, 2H), 0,41-0,58 (m, 2H), 0,74 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,88-3,41 (m, 16H), 4,56 (br, s, 1H), 4,65-4,80 (m, 2H), 6,50-6,62 (m, 2H), 7,51 (br, s, 1H), 9,13 (s, 1H), 14,23 (br, s, 1H)
I-44	<p style="text-align: center;">CONHPr^t</p>	0,10-0,15 (m, 2H), 0,50-0,70 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,12 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,06-2,80 (m, 8H), 3,00-3,30 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,80 (br s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H)
I-45	<p style="text-align: center;">FQuiral</p>	

[Tabla 16]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-46	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,15-0,35 (m, 2H), 0,45-0,70 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,50 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,72 (br s, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,74 (m, 4H), 9,16 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-47	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,42 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 3,61 (s, 3H), 3,82 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 13,87 (br s, 1H)
I-48	<p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,50-0,65 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,90 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,10-3,40 (m, 11H), 4,43 (dd, J = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 13,99 (br s, 1H)

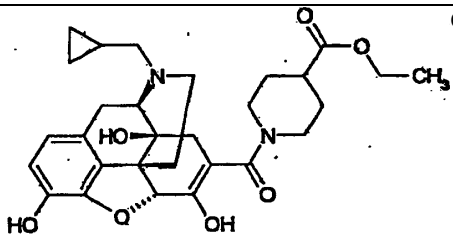
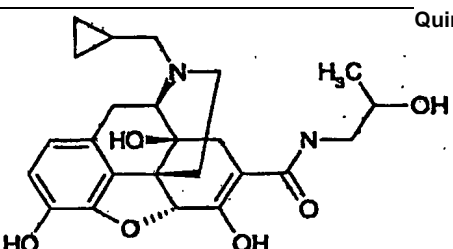
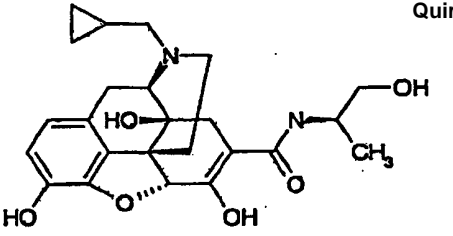
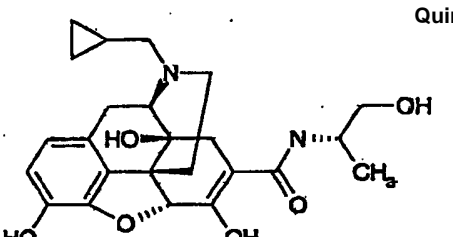
I-49	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,30 (m, 2H), 0,45-0,70 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,50-3,40 (m, 11H), 3,56 (s, 3H), 4,77 (br s, 2H), 6,58 (br s, 2H), 7,69 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 13,76 (br s, 1H)
I-50	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,40-p,BO (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,44 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,90-3,40 (m, 10H), 3,68 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (br t, J = 4,6 hz, 1H), 9,18 (br s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-51	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,30-0,50 (m, 2H), 0,55-0,75 (m, 2H), 0,89 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,04 (m, 1H), 4,65 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,00-3,92 (m, 11H), 4,10 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H), 13,66 (br s, 1H)
I-52	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,45-0,60 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,48 (d, J = 9,6 Hz; 1H), 1,90-3,40 (m, 10H), 4,75 (s, 1H), 6,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 9,21 (br s, 1H), 14,11 (br s, 1H)
I-53	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,13-0,14 (m, 2H), 0,47-0,49 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,63-2,10 (m, 6H), 2,30-2,70 (m, 4H), 2,96-3,58 (m, 6H), 4,06-4,23 (m, 3H), 5,04 (s, 1H), 5,23 (br, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (br, 1H), 9,23 (br, 1H),
I-54	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,13-0,14 (m, 2H), 0,47-0,49 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,63-2,12 (m, 6H), 2,28-2,70 (m, 4H), 2,97-3,53 (m, 6H), 4,06-4,23 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 5,22 (br, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 6,4Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,23 (br, 1H), 10,97 (s, 1H),

[Tabla 18]

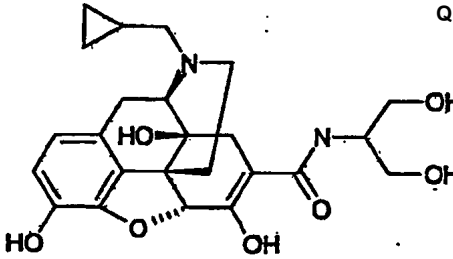
Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
--------------	--------------------	--

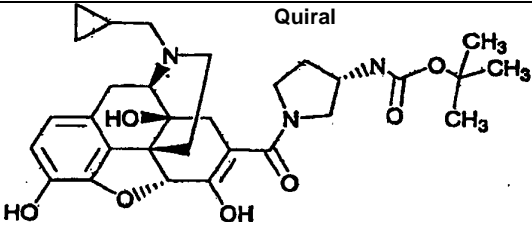
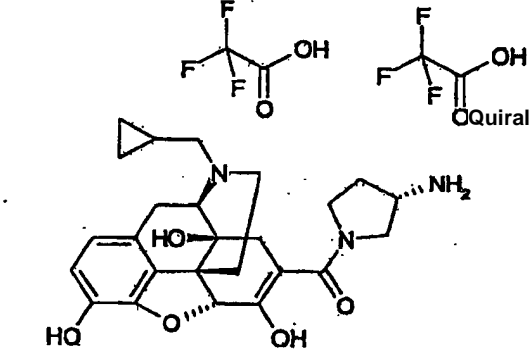
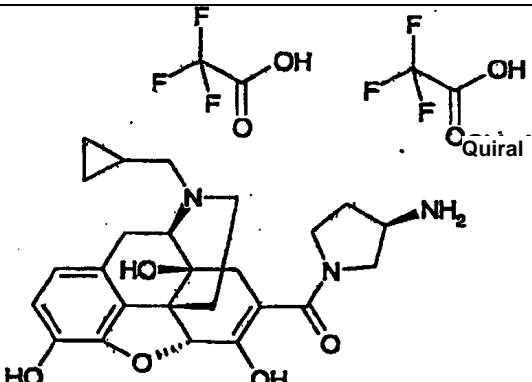
I-55	<p>Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,40-0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,42 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,20 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-56	<p>Quiral</p>	0,10-0,40 (m, 2H), 0,45-0,70 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,29 (t, J=7,2 Hz 3H), 1,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,86 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,18 (s, 1H), 9,29 (s, 1H)
I-57	<p>Quiral</p>	0,25-0,40 (m, 2H), 0,50-0,70 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 1,56 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 4,87 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,33 (br s, 2H)
I-58	<p>Quiral</p>	0,08-0,20 (m, 2H), 0,43-0,57 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,22-3,40 (m, 11H), 4,76 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62-6,81 (m, 3H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 13,80 (br s, 1H)
I-59	<p>Quiral</p>	0,08-0,10 (m, 2H), 0,38-0,58 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,22-3,40 (m, 17H), 4,71 (s, 2H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 14,30 (br s, 1H)

[Tabla 19]

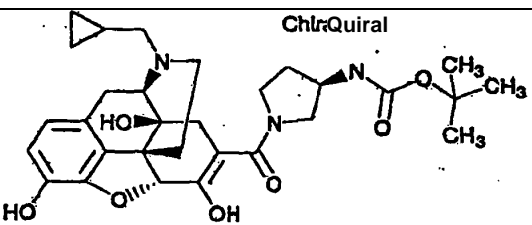
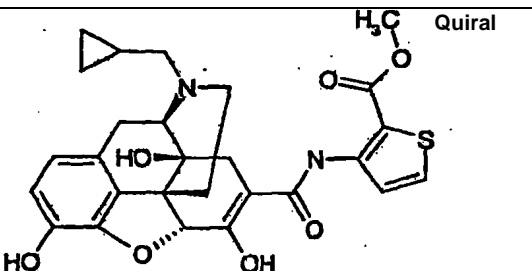
Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-60	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20-3,75 (m, 20H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 921b (br s, 1H)
I-61	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,11-0,39 (m, 2H), 0,53-0,70 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,82-3,99 (m, 24H), 4,90 (s, 1H), 6,32 (br, s, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 14,03 (br, s, 1H)
I-62	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,18 (m, 2H), 0,42-0,56 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,68 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 204-231 (m, 4H), 2,42-2,62 (m, 6H), 3,04 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,17-3,35 (m, 7H), 3,87 (m, 1H), 4,64 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 14,45 (s, 1H)
I-63	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,13 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 0,43-0,55 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 204-232 (m, 4H), 2,43-2,63 (m, 3H), 3,04 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,19-3,40 (m, 11H), 3,86 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 6,50-8,58 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 14,41 (br, s, 1H)

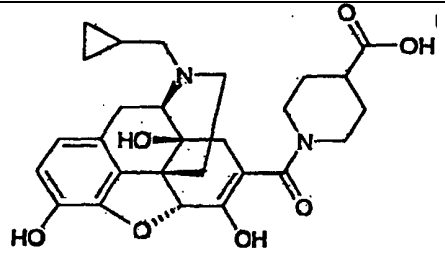
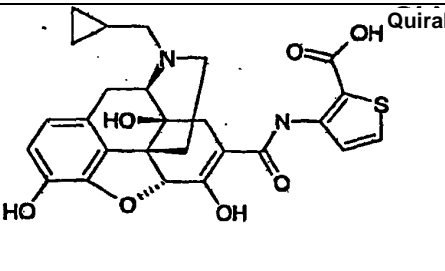
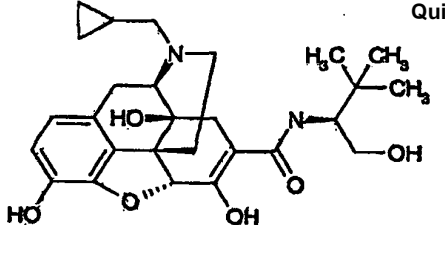
[Tabla 20]

Compuesto n°	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-64	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,13 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 0,43-0,55 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,41 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,06-2,32 (m, 4H), 2,43-2,61 (m, 3H), 3,04 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,33-3,44 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,50-6,59 (m, 2H), 7,14 (br, s, 1H), 9,14 (s, 1H), 14,33 (br, s, 1H)

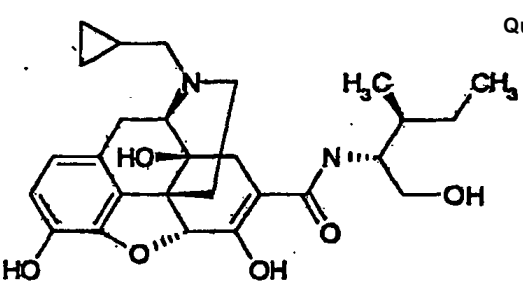
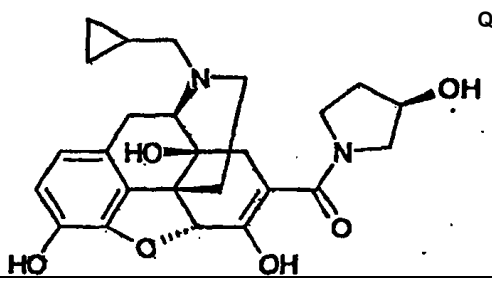
I-65	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,17-0,18 (m, 2H), 0,51-0,53 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,35 (br s, 9H), 1,71-3,49 (m, 14H), 3,95-4,20 (m, 3H), 5,10 (br, 1H), 5,26 (br, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,24 (s, 1H),
I-66	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,41 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,76-4,29 (m, 17H), 5,19 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (br, 1H), 8,20 (br, 1H), 8,98 (br, 1H),
I-67	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,41 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,30-4,29 (m, 18H), 5,19 (s, 1H), 5,75 (br, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (br, 1H), 8,26 (br, 1H), 8,99 (br, 1H),

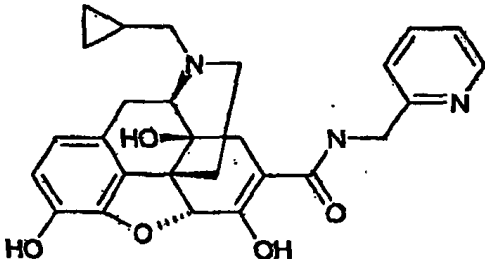
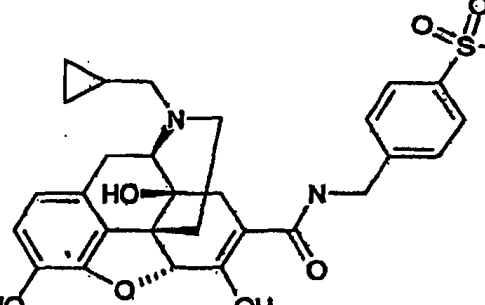
[Tabla 21]

Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-68	 <p style="text-align: center;">ChtrQuiral</p>	0,17-0,18 (m, 2H), 0,51-0,53 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,43 (br s, 9H), 1,71-2,03 (m, 5H), 2,18-2,74 (m, 4H), 2,92-3,69 (m, 5H), 3,95-4,20 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,26 (br, 1H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (br, 1H), 9,25 (s, 1H),
I-69	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	0,10-0,26 (m, 2H), 0,42-0,60 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,47 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,90-3,40 (m, 10H), 3,84 (s, 3H), 4,81 (br s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 11,60 (br s, 1H)

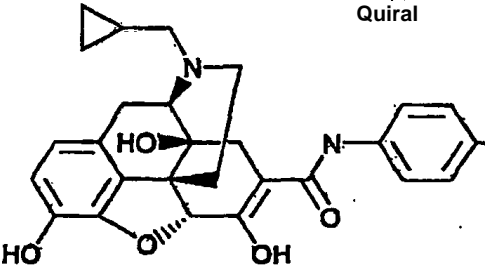
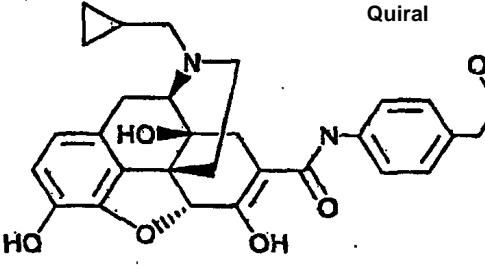
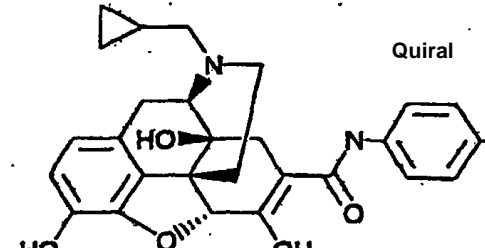
I-70	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,20 (m, 2H), 0,40-0,55 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,30-4,35 (m, 20H), 5,13 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,20 (br s, 1H)
I-71	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,25-0,45 (m, 2H), 0,45-0,70 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,00-3,40 (m, 10H), 4,07 (br s, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,44 (br s, 1H), 13,40 (br s, 1H)
I-72	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,40-0,58 (m, 2H), 0,79-0,92 (m, 13H), 1,25 (br s, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,907 (s, 1H), 2,11-2,64 (m, 8H), 3,03 (m, 1H), 3,21-3,77 (m, 4H), 4,53 (br s, 1H), 4,72-4,80 (m, 2H), 6,50-6,58 (m, 2H), 6,95-7,22 (m, 2H), 9,13 (s, 1H), 14,39 (br s, 1H)

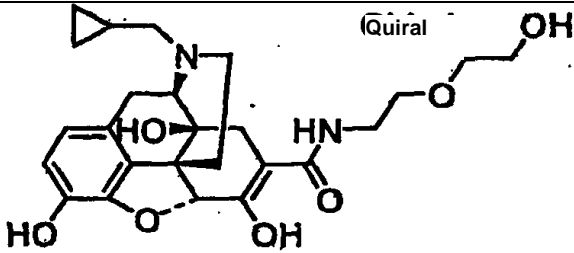
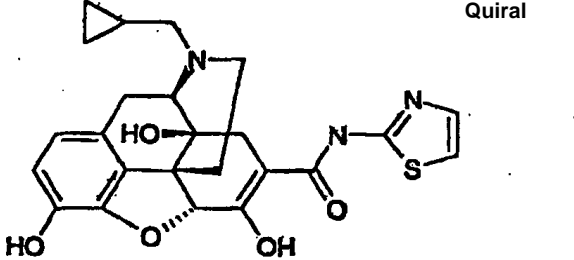
[Tabla 22]

Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-73	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,14 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,40-0,58 (m, 3H), 0,74-1,01 (m, 10H), 1,25-1,61 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,06-2,62 (m, 8H), 3,03 (m, 1H), 3,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 6,51-6,58 (m, 2H), 7,14-7,27 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 14,44 (s, 1H)
I-74	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,16-0,18 (m, 2H), 0,52 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,92 (m, 1H), 1,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,72-3,48 (m, 16H), 4,11-4,28 (m, 3H), 4,73-5,25 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,16 (s, 1H),

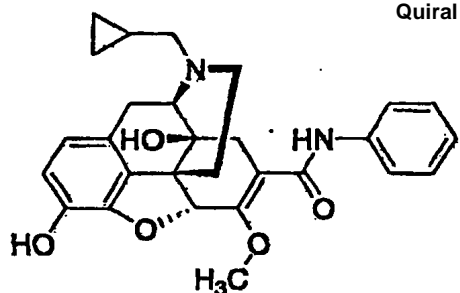
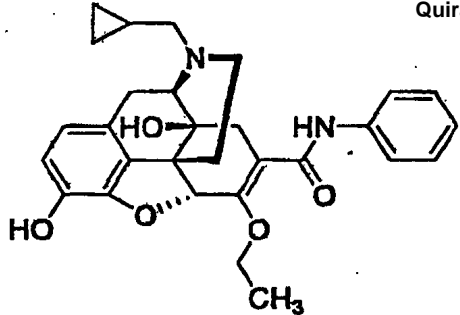
I-75	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,14-0,15 (m, 2H), 0,43-0,57 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,08-3,22 (m, 10H), 4,15-4,48 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,48-8,54 (m, 2H),
I-76	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,16-0,17 (m, 2H), 0,50-0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,43 (br d, 1H), 1,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,11-3,21 (m, 10H), 4,30-4,46 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (br, 1H), 9,17 (br, 1H), 14,19 (s, 1H),

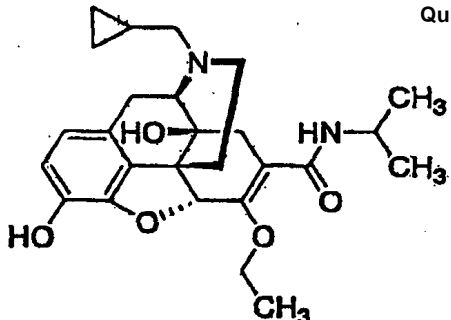
[Tabla 23]

Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-77	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	-0,10-0,25 (m, 2H), 0,44-0,60 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,45 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 13H), 4,78 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 14,00 (br s, 1H)
I-78	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,10-0,25 (m, 2H), 0,44-0,60 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 3,60 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 13,95 (br s, 1H)
I-79	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,12-0,30 (m, 2H), 0,44-0,62 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 1,48 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,70-3,40 (m, 10H), 3,51 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,20 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 14,00 (br s, 1H)

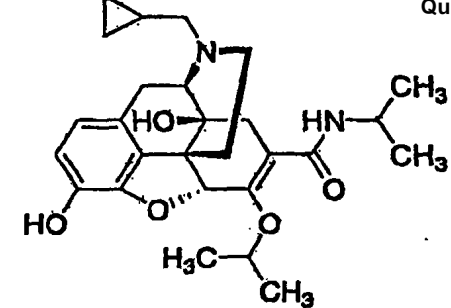
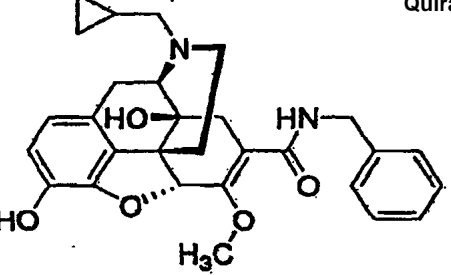
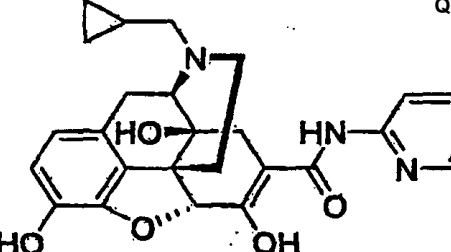
I-80	 <p>Quiral</p>	0,10-0,17 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,41 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,09-2,64 (m, 8H), 3,00-3,50 (m, 15H), 4,57 (m, 1H), 4,73 (br, s, 2H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,73 (br, s, 1H), 9,14 (s, 1H), 14,38 (br, s, 1H)
I-81	 <p>Quiral</p>	0,30-0,50 (m, 2H), 0,50-0,70 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,50-3,40 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 9,16 (m, 1H)

[Tabla 24]

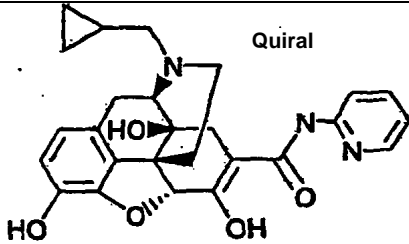
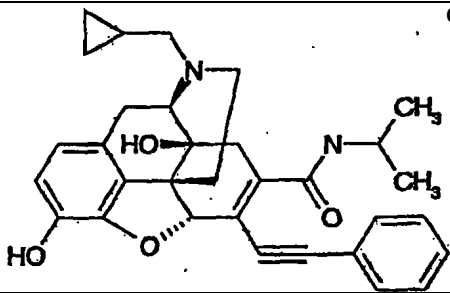
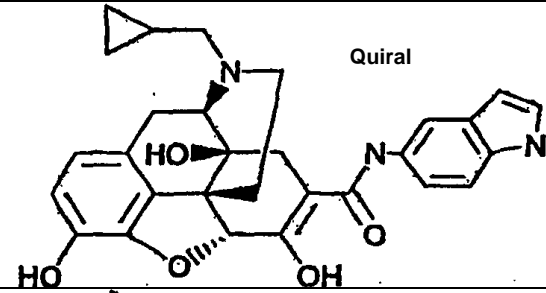
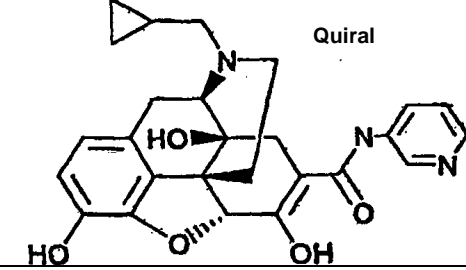
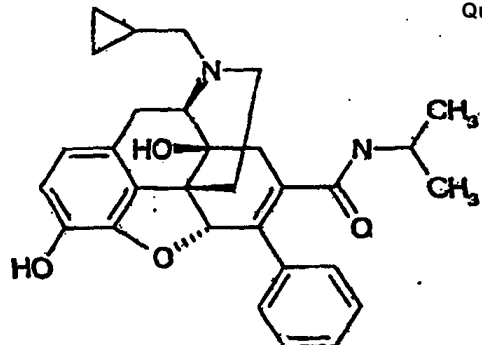
Compu sto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-82	 <p>Quiral</p>	1H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.17 (brs, 2H), 0.59 (brs, 2H), 0.89 (brs, 1H), 1.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, J=17.1 & 1.8 Hz, 1H), 2.22-2.57 (m, 4H), 2.60-2.84 (m, 3H), 3.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.24 (brs, 1H), 4.07 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.39 (d.d, J = 8.4 & 0.9 Hz, 2H), 9.61 (s, 1H).
I-83	 <p>Quiral</p>	1H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 0.15 (brs, 2H), 0.58 (brs, 2H), 0.88 (brs, 1H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.68 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=17.1 & 1.5 Hz, 1H), 2.28 (brs, 2H), 2.39 (brs, 2H), 2.60-2.80 (m, 3H), 3.06 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.26 (brs, 1H), 4.29 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.48 (q, J=6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.50 (d.d, J = 8.7 & 0.9 Hz, 2H),

I-84	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>1H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0.16 (brs, 2H), 0.57 (brs, 2H), 0.86 (brs, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.08 (d.d, J=17.1 & 1.5 Hz, 1H), 2.21 (brs, 2H), 2.38 (brs, 2H), 2.58-2.77 (m, 3H), 3.03 (d, J =18.6 Hz, 1H), 3.21 (brs, 1H), 4.03 (quint, J=6.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H),</p>
------	--	--

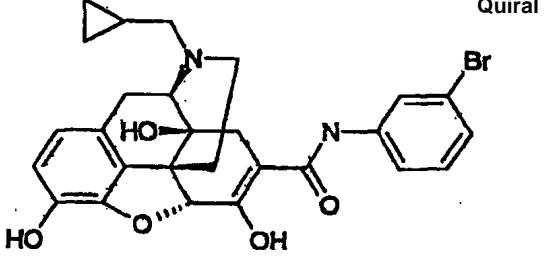
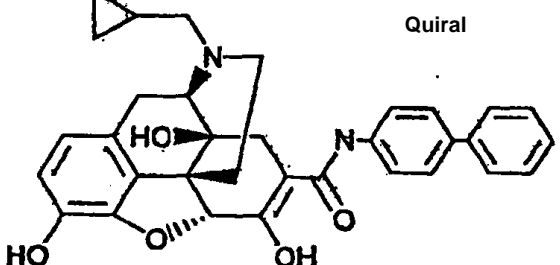
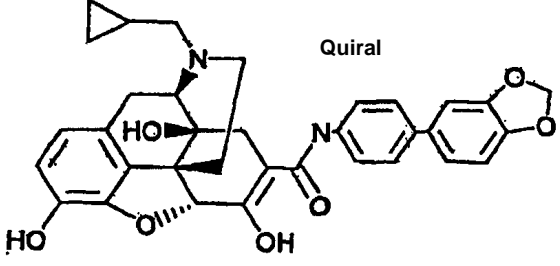
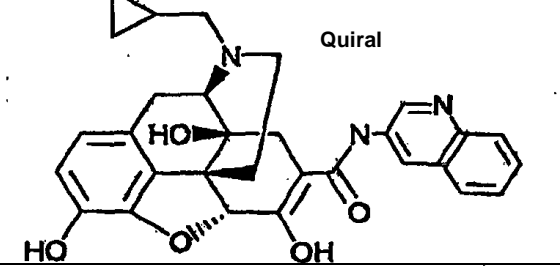
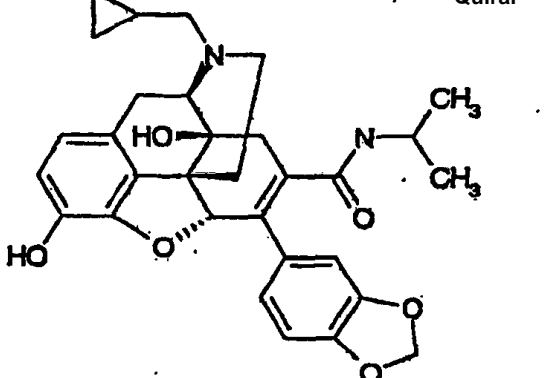
[Tabla 25]

Compuesto nº	Estructura química	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-85	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>1H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,14 (brs, 2H), 0,56 (brs, 2H), 0,86 (brs, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J=4,8 Hz, 3H), 1,64 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,10 (d,d, J=17,1 & 1,5 Hz, 1H), 2,27 (brs, 2H), 2,39 (brs, 2H), 2,55-2,77 (m, 3H), 3,04 (d, J =18,3 Hz, 1H), 3,22 (brs, 1H), 4,03 (quint, J=6,6 Hz, 1H), 4,81 (quint, J=6,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J =8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J =8,9 Hz, 1H),</p>
I-86	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>1H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,16 (brs, 2H), 0,568 (brs, 2H), 0,87 (brs, 1H), 1,67 (d, J=9,9 Hz, 1H), 2,14 (d,d, J=18,3 & 12 Hz, 1H), 2,27 (brs, 2H), 2,41 (brs, 2H), 3,05 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,25 (brd, J=4,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,46 (d, J=5,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J =6,1 Hz, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 8,03 (brt, J =5,7 Hz, 1H),</p>
I-87	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>1H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 0,26 (brs, 2H), 0,63 (brs, 2H), 0,94 (brs, 1H), 1,72 (brd, J = 9,0 Hz, 1H), 2,09-2,93 (m, 8H), 3,15 (d, J =18,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J =8,1 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,13 (d, J =14,0 Hz, 2H), 8,23 (d, J =3,9 Hz, 1H),</p>

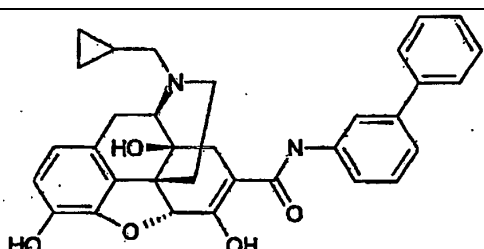
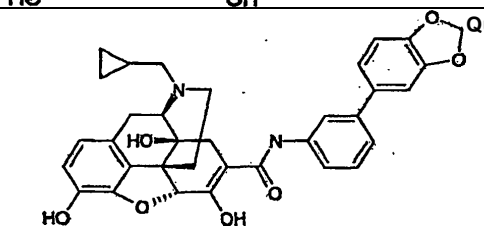
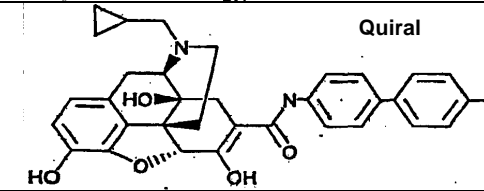
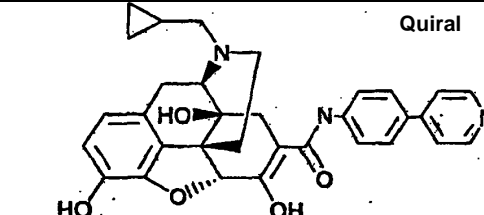
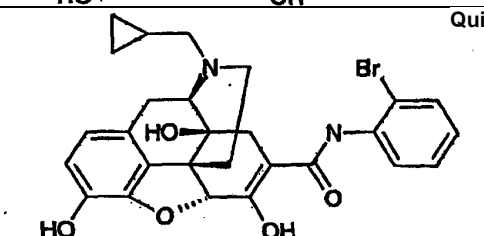
[Tabla 26]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-89	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 462 [M+H] ⁺ 0,94 min	
I-90	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 511 [M+H] ⁺ 0,63 min	
I-91	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 500 [M+H] ⁺ 0,44 min	
I-92	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 462 [M+H] ⁺ 0,44 min	
I-93	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 48,7 [M+H] ⁺ 0,50 min	

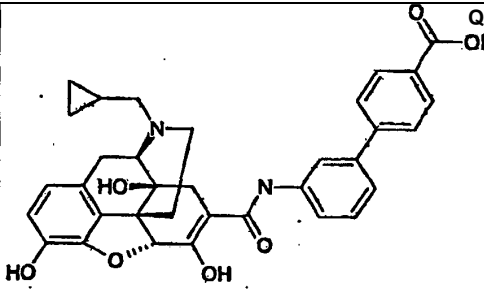
[Tabla 27]

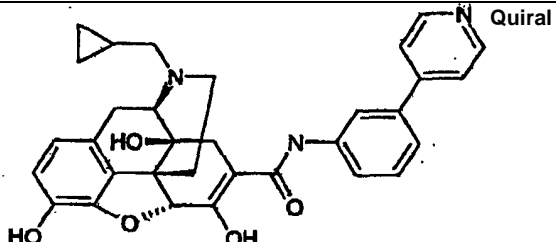
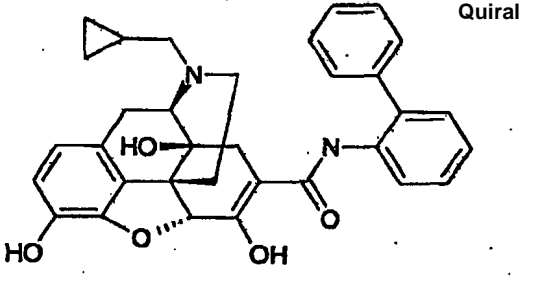
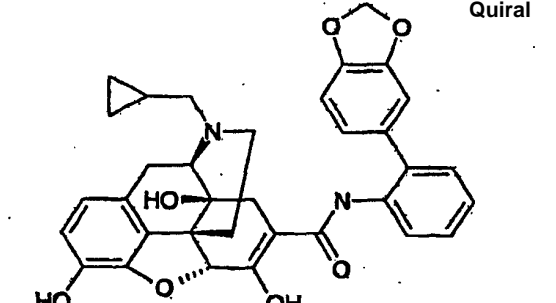
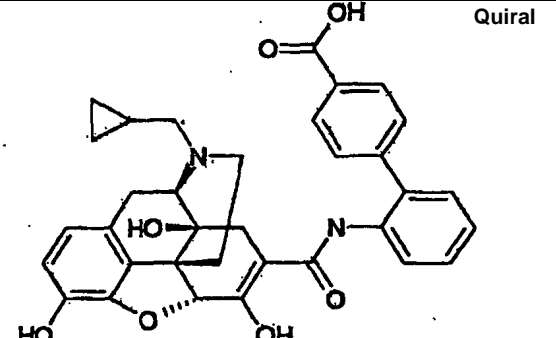
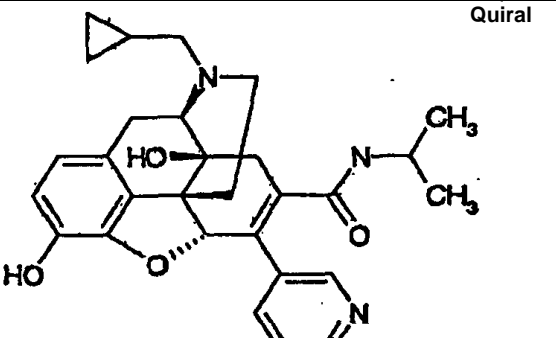
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-94	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 540 [M+H] ⁺ 1,07 min	
I-95	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 537 [M+H] ⁺ 1,12 min	
I-96	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 581 [M+H] ⁺ 1,15 min	
I-97	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 512 [M+H] ⁺ 0,50 min	
I-98	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 531 [M+H] ⁺ 0,50 min	

[Tabla 28]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM *1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-99	 Quiral	m/z 537 [M+H] + 1,17 min	
I-100	 Quiral	m/z 581 [M+H] + 1,15 min	
I-101	 Quiral	m/z 581 [M+H] + 1,03 min	
I-102	 Quiral	m/z 538 [M+H] + 0,85 min	
I-103	 Quiral	m/z 540 [M+H] + 1,05 min	

[Tabla 29]

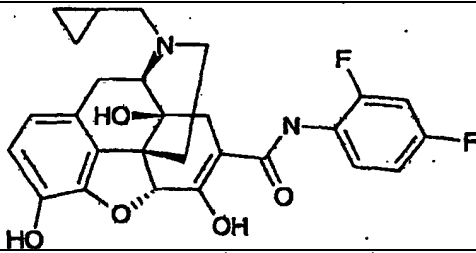
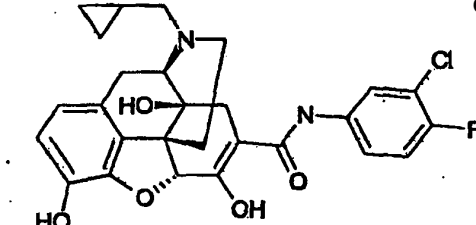
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-104	 Quiral	m/z 581 [M+H]+ 1,12 min	

I-105	 <p>Quiral</p>	m/z 538 [M+H] ⁺ 0,90 min	
I-106	 <p>Quiral</p>	m/z 537 [M+H] ⁺ 1,05 min	
I-107	 <p>Quiral</p>	m/z 581 [M+H] ⁺ 1,09 min	
I-108	 <p>Quiral</p>	m/z 581 [M+H] ⁺ 1,03 min	
I-109	 <p>Quiral</p>	m/z 488 [M+H] ⁺ 0,50 min	

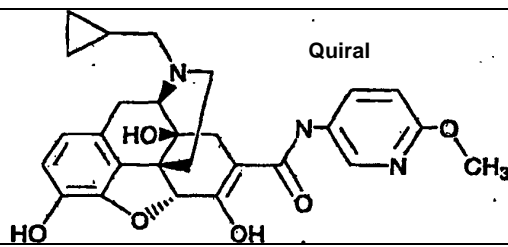
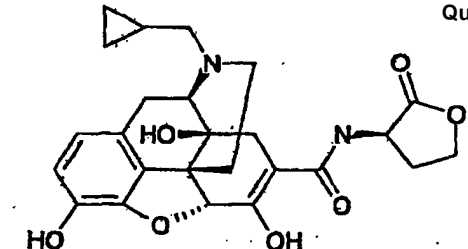
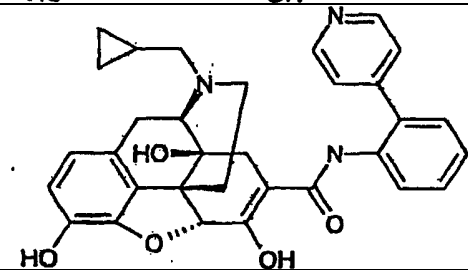
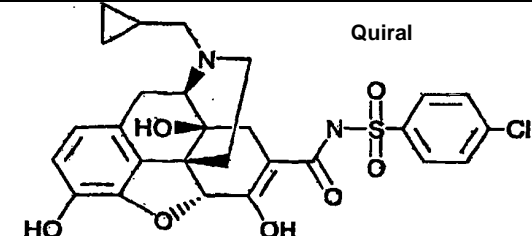
I-110	<p>Quiral</p>	<p>m/z 518 [M+H]⁺ 0,50 min</p>	
I-111	<p>Quiral</p>	<p>m/z 518 [M+H]⁺ 0,56 min</p>	
I-112	<p>Quiral</p>	<p>m/z 519 [M+H]⁺ 0,50 min</p>	

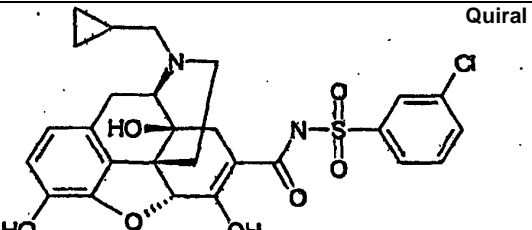
[Tabla 31]

Compuest o n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-113	<p>Quiral</p>	<p>m/z 511 [M+H]⁺ 0,50 min</p>	
I-114	<p>Quiral</p>	<p>m/z 486 [M+H]⁺ 0,57 min</p>	
I-115	<p>Quiral</p>	<p>m/z 462 [M+H]⁺ 0,44 min</p>	

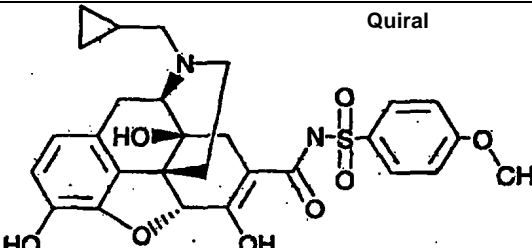
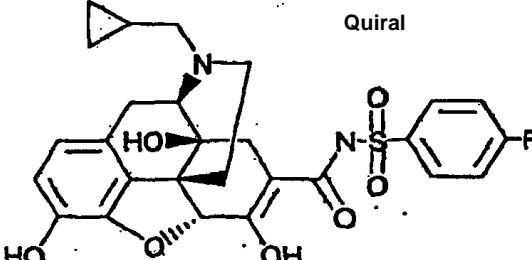
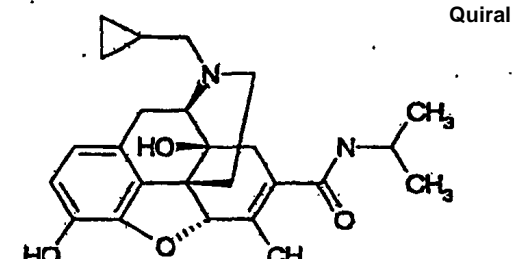
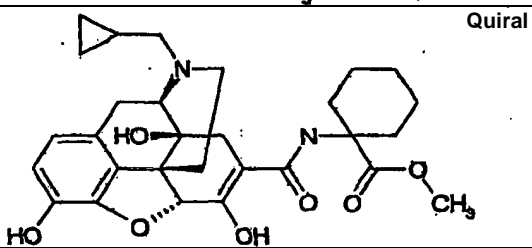
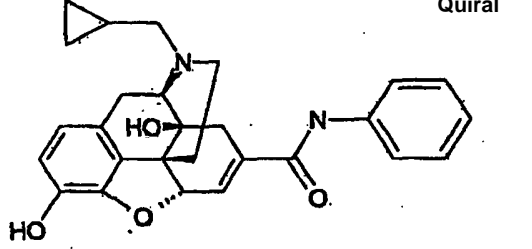
I-116	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 497 [M+H]⁺ 0,63 min</p>
I-117	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 513 [M+H]⁺ 0,69 min</p>

[Tabla 32]

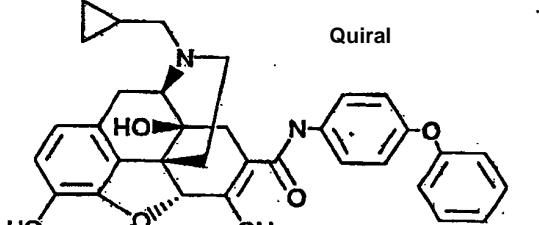
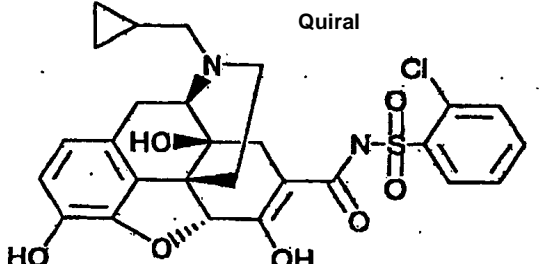
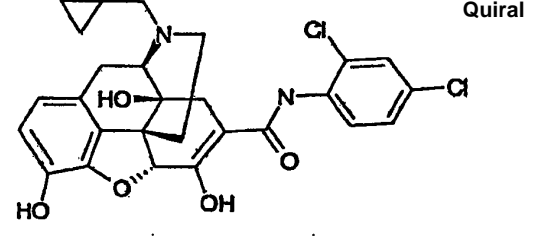
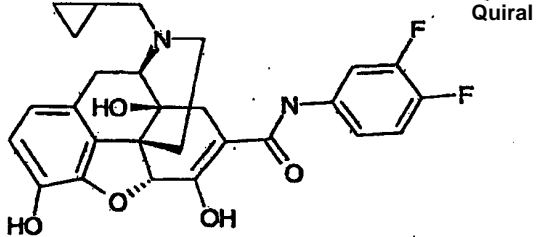
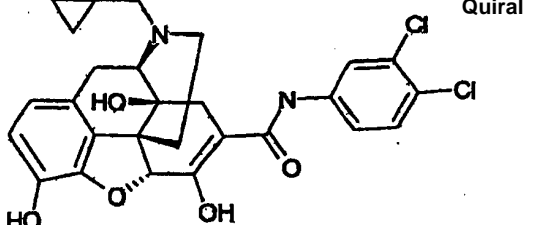
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-118	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 493 [M+H]⁺ 1,06 min</p>	
I-119	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 469 [M+H]⁺ 0,44 min</p>	
I-120	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 538 [M+H]⁺ 0,94 min</p>	
I-121	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 559 [M+H]⁺ 0,69 min</p>	

I-122	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>m/z 559 [M+H]⁺ 0,69 min</p>	
-------	---	---	--

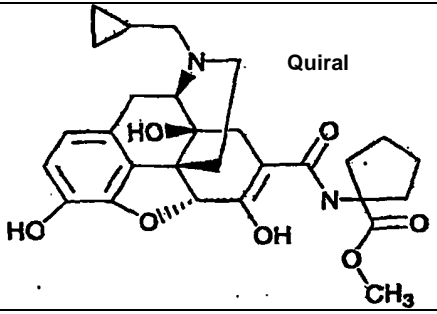
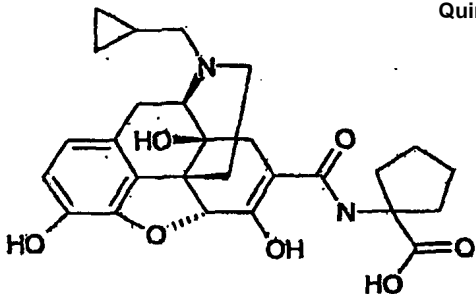
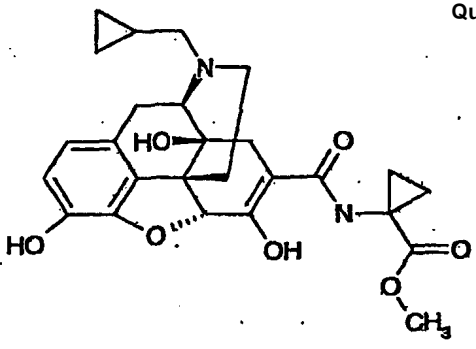
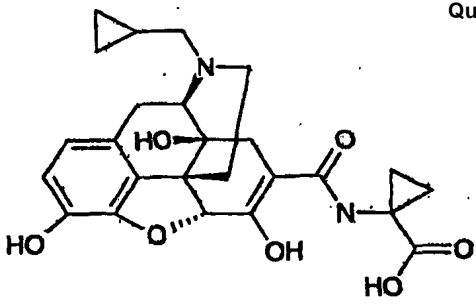
[Tabla 33]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-123	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>m/z 555 [M+H]⁺ 0,56 min</p>	
I-124	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>m/z 543 (M+H)⁺ 0,63 min</p>	
I-125	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>m/z 425 [M+H]⁺ 0,50 min</p>	
I-126	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>m/z 525 [M+H]⁺ 0,56 min</p>	
I-127	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>		<p>(CDCl₃+CD₃OD) d : 0.10-0.21 (m, 2H), 0.48-0.63 (m, 2H), 0.78-0.94 (m, 1H), 1.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.10-2.50 (m, 6H), 2.57-2.80 (m, 2H), 3.08 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.27 (brs. 1H), 5.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.31-6.40 (m. 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m. 1H), 7.2-7.34 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 2H).</p>

[Tabla 34]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-128	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 553 [M+H] ⁺ 0,94 min	
I-129	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 559 [M+H] ⁺ 0,63 min	
I-130	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 529 [M+H] ⁺ * 0,75 min	
I-131	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 497 [M+H] ⁺ 0,63 min	
I-132	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 529 [M+H] ⁺ 0,88 min	

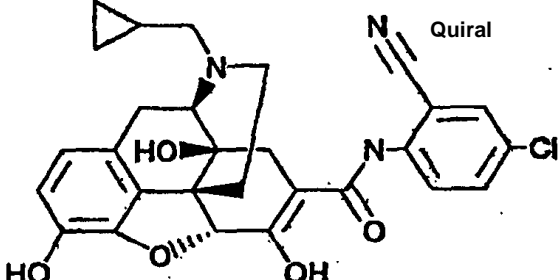
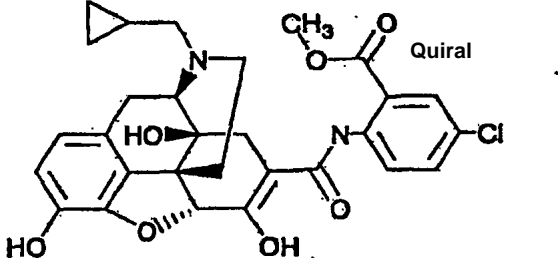
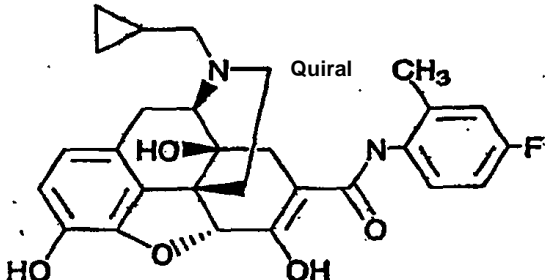
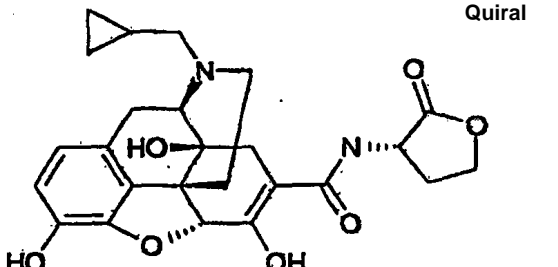
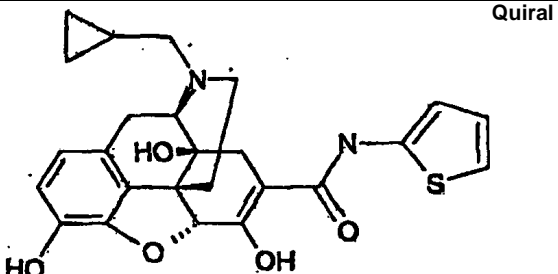
[Tabla 35]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-133		m/z 511 [M+H] ⁺ 0,97 min	0,12-0,10 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,42 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,06-2,65 (m, 15H), 3,05 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,73 (s 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (brs, 1H), 9,31 (brs, 1H), 13,8 (brs, 1H)
I-134		m/z 498 [M+H] ⁺ 0,96 min	0,13-0,18 (m, 2H), 0,48-0,54 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,43 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,06-2,67 (m, 15H), 3,08 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (s 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (brs, 1H), 9,20 (brs, 1H), 14,1 (brs, 1H)
I-135		m/z 483 [M+H] ⁺ 0,87 min	0,12-0,14 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,06-1,09 (m, 2H), 1,35-1,35 (m, 2H), 1,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,17-2,81 (m, 7H), 3,03 (d, J = 18,3 Hz 1H), 3,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,77 (brs, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,17 (brs, 1H), 14,1 (brs, 1H)
I-136		m/z 469 [M+H] ⁺ 0,89 min	0,12-0,16 (m, 2H), 0,43-0,51 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 1,42 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,06-2,63 (m, 7H), 3,02 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,76 (s 1H), 4,77 (brs, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,18 (brs, 1H), 14,1 (brs, 1H)

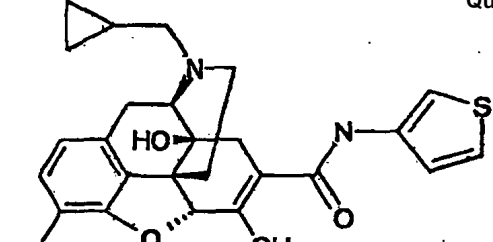
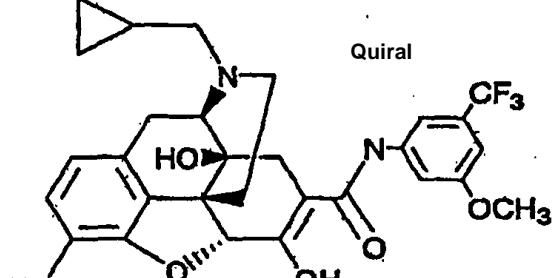
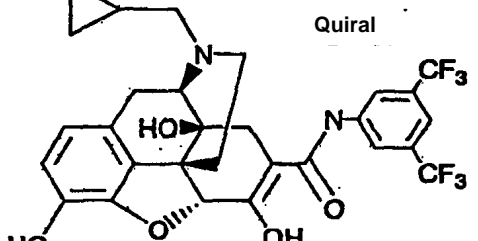
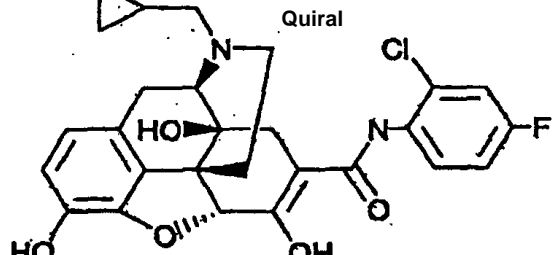
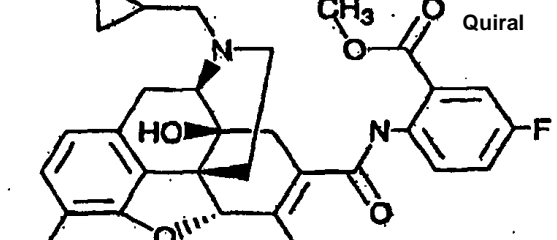
[Tabla 36]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-137	<p>Quiral</p>	m/z 539 [M+H] ⁺ 0,50 min	
I-138	<p>Quiral</p>	m/z 466 [M+H] ⁺ 0,57 min	
I-139	<p>Quiral</p>	m/z 486 [M+H] ⁺ 0,44 min	
I-140	<p>Quiral</p>	m/z 520 [M+H] ⁺ 0,56 min	
I-141	<p>Quiral</p>	m/z 510 [M+H] ⁺ 0,75 min	

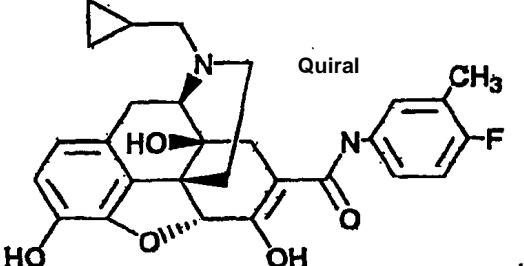
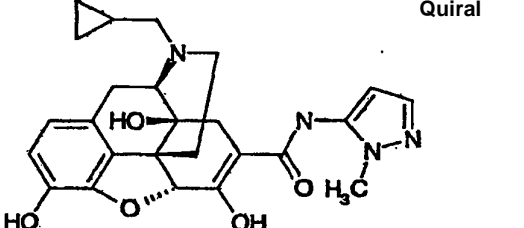
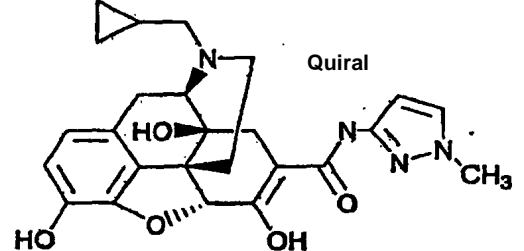
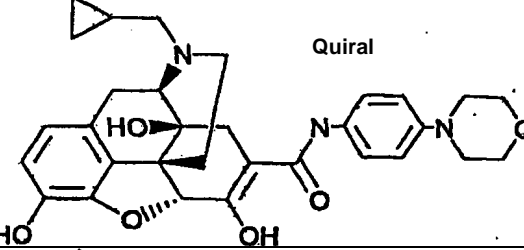
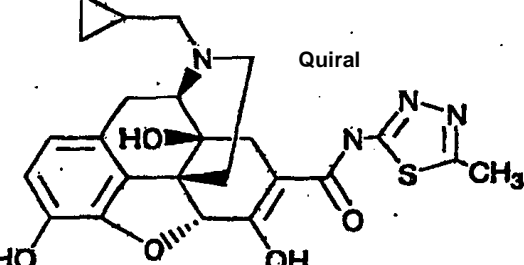
[Tabla 37]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-142	 <p>Chemical structure of I-142: A complex polycyclic molecule with a quiral auxiliary (cyclopropylmethyl) and a 4-chlorobenzamide group.</p>	m/z 521 [M+H] ⁺ 0,50 min	
I-143	 <p>Chemical structure of I-143: A complex polycyclic molecule with a quiral auxiliary (cyclopropylmethyl) and a 4-chlorobenzamide group with a methoxy substituent.</p>	m/z 553 [M+H] ⁺ 0,88 min	
I-144	 <p>Chemical structure of I-144: A complex polycyclic molecule with a quiral auxiliary (cyclopropylmethyl) and a 4-fluorobenzamide group with a methyl substituent.</p>	m/z 494 [M+H] ⁺ 0,57 min	
I-145	 <p>Chemical structure of I-145: A complex polycyclic molecule with a quiral auxiliary (cyclopropylmethyl) and a 2-oxo-1,3-dioxolane-5-carbonyl group.</p>	m/z 469 [M+H] ⁺ 0,83 min	
I-146	 <p>Chemical structure of I-146: A complex polycyclic molecule with a quiral auxiliary (cyclopropylmethyl) and a thienamide group.</p>	m/z 467 [M+H] ⁺ 1,01 min	

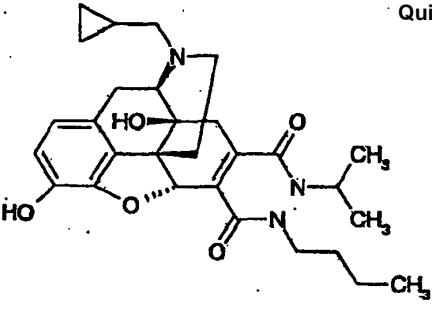
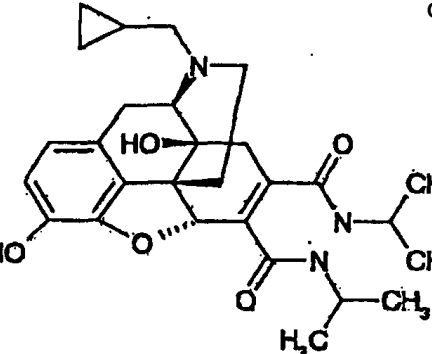
[Tabla 38]

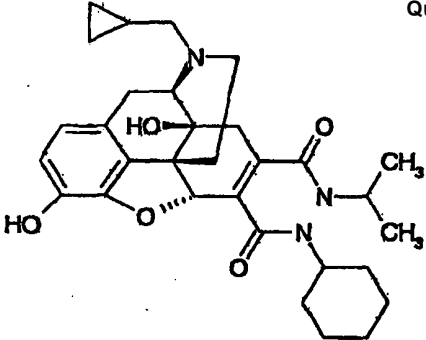
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-147	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 467 [M+H] ⁺ 1,00 min	
I-148	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 559 [M+H] ⁺ 1,16 min**	
I-149	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 598 [M+H] ⁺ 1,34 min**	
I-150	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 514 [M+H] ⁺ 0,50 min	
I-151	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 538 [M+H] ⁺ 0,63 min	

[Tabla 39]

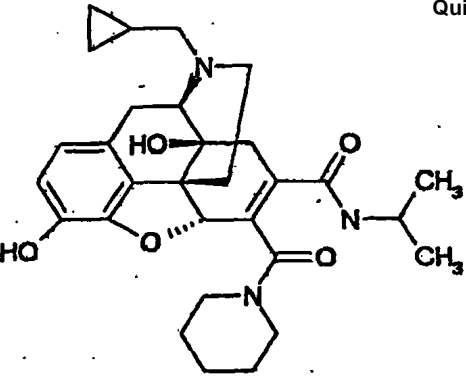
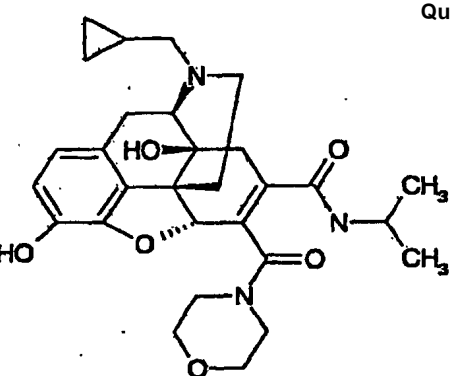
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-152	 <p>Quiral</p>	m/z 494 [M+H] ⁺ 0,56 min	
I-153	 <p>Quiral</p>	m/z 465 [M+H] ⁺ 0,90 min	
I-154	 <p>Quiral</p>	m/z 465 [M+H] ⁺ 0,96 min	
I-155	 <p>Quiral</p>	m/z 544 [M+H] ⁺ 1,00 min	
I-156	 <p>Quiral</p>	m/z 483 [M+N] ⁺ 0,35 min	

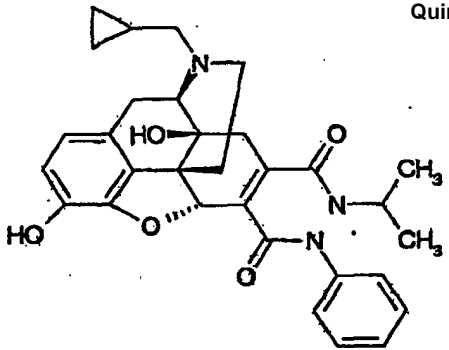
[Tabla 40]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-157	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 510 [M+H] ⁺ 0,96 min	0,11-0,14 (m, 2H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 42 Hz, 3H), 1,08-1,43 (m, 5H), 1,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,11-2,65 (m, 7H), 2,96-3,16 (m, 4H), 3,78 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,78 (brs, 1H), 5,21 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,02 (brs, 1H)
I-168	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 496 [M+H] ⁺ 0,93 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,01 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,09-2,63 (m, 7H), 2,98 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,82 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 5,24 (brs, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,01 (brs, 1H)

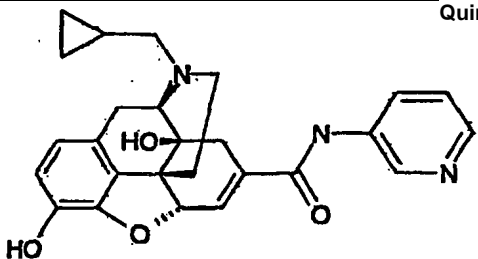
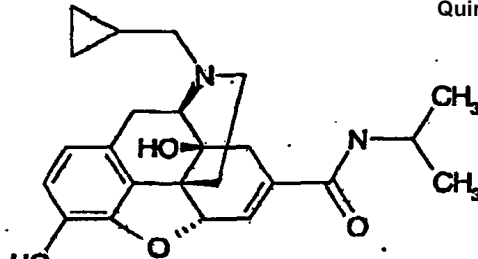
I-159	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 536 [M+H]⁺ 0,95 min</p>	<p>0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,99 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,15-1,38 (m, 6H), 1,40 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,52- 1,80 (m, 4H), 1,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,09-2,65 (m, 7H), 2,98 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,79 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,23 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,8, Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,00 (brs, 1H)</p>
-------	--	---	--

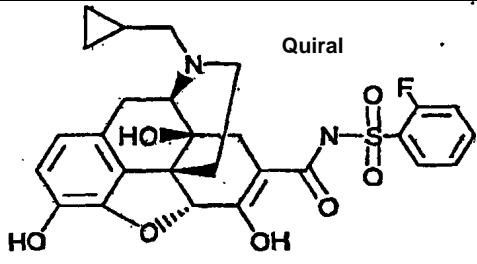
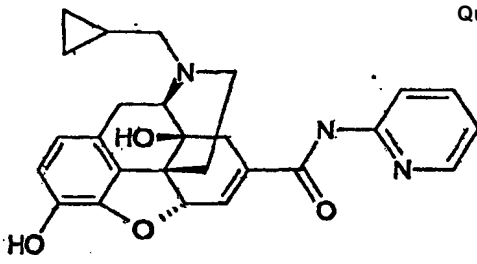
[Tabla 41]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-160	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 522 [M+H]⁺ 1,04 min</p>	<p>0,12-0,13 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,85 (m, 1 HX 0,99 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,15-1,49 (m, 7H), 1,91 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,08-2,65 (m, 7H), 2,98 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,16-3,34 (m, 4H), 3,79 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,76 (brs, 1H), 5,01 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,01 (brs, 1H)</p>
I-161	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 524 [M+H]⁺ 0,92 min</p>	<p>0,12-0,14 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,99 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,08-2,67 (m, 11H), 2,98 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,49-3,60 (m, 4H), 3,82 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,78 (brs,</p>

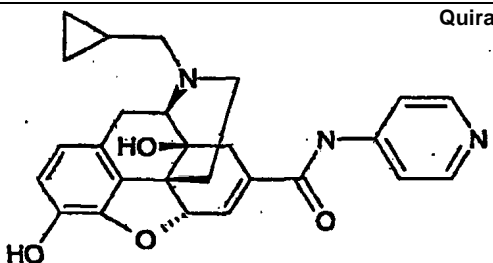
			1H), 5,01 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,13 (brs, 1H)
I-162	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 530 [M+H] ⁺ 0,94 min	0,13-0,14 (m, 2H), 0,47-0,51 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,11-2,65 (m, 7H), 3,03 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,74 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (brs, 1H), 5,39 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,01 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H)

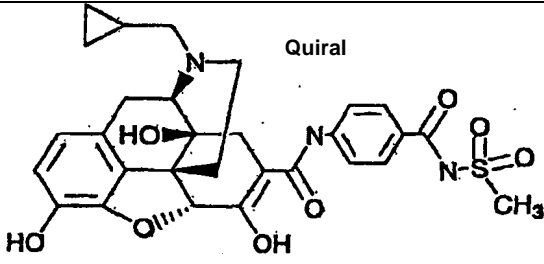
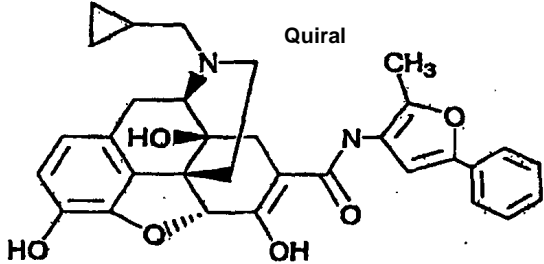
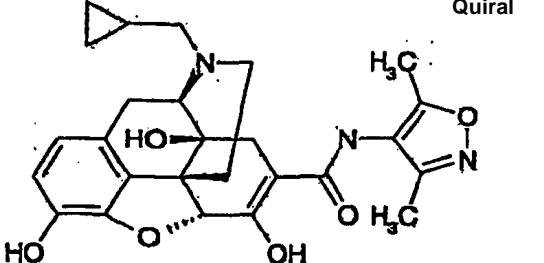
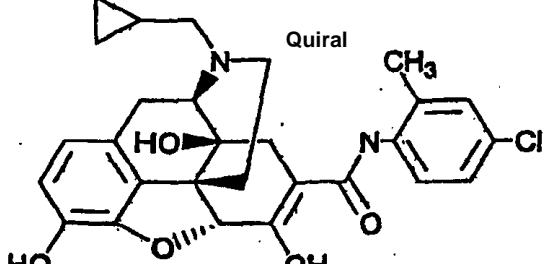
[Tabla 42]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-163	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 445 [M+H] ⁺ 0,83 min	
I-164	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 		0,14-0,22 (m, 2H), 0,48-0,61 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,53-1,66 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 2H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,70 (d,d, J = 18,9 & 6,6 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (quintet, J = 6,8 Hz, 1H), 4,99-5,04 (m, 1H), 6,32-6,36

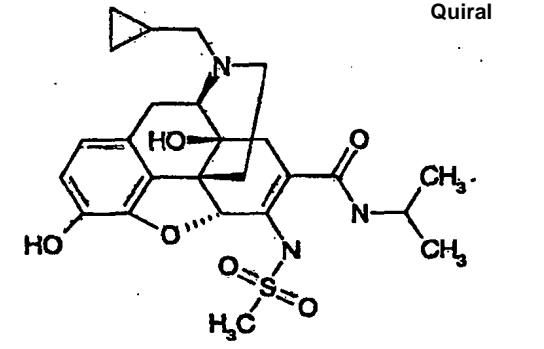
			(m, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
I-165	 <p>Quiral</p>	m/z 543 [M+H] ⁺ 0,63 min	
I-166	 <p>Quiral</p>	m/z 446 [M+H] ⁺ 0,94 min	

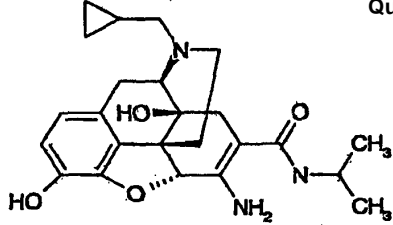
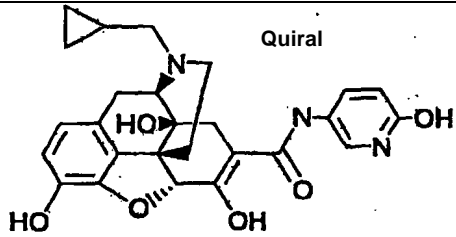
[Tabla 43]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-167	 <p>Quiral</p>		(CD3OD) d: 0,12-0,22 (m, 2H), 0,48-0,63 (m, 2H), 0,82-1,00 (m, 1H), 1,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,10-2,50 (m, 7H), 2,72 (d,d, J=18,6 & 6,6Hz, 2H), 3,15 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,10 (brs, 1H), 6,50-6,65 (m, 3H), 7,67 (d,d, J = 4,8 & 1,5Hz, 1H), 8,36 (d,d, J = 4,8 & 1,5Hz, 1H),

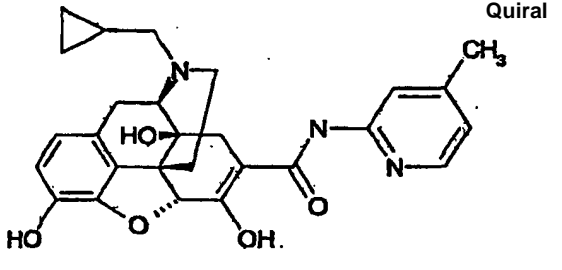
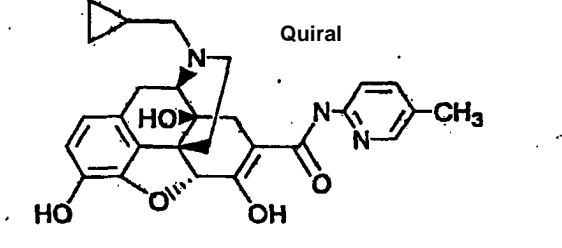
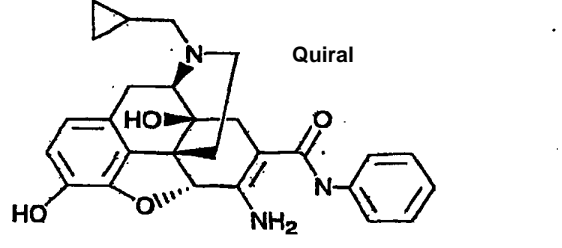
I-168	 <p>Quiral</p>	m/z 582 [M+H] ⁺ 0,90 min	
I-169	 <p>Quiral</p>	m/z 541 [M+H] ⁺ 1,15 min	
I-170	 <p>Quiral</p>	m/z 480 [M+H] ⁺ 0,37 min	
I-171	 <p>Quiral</p>	m/z 509 [M+H] ⁺ 0,75 min	

[Tabla 44]

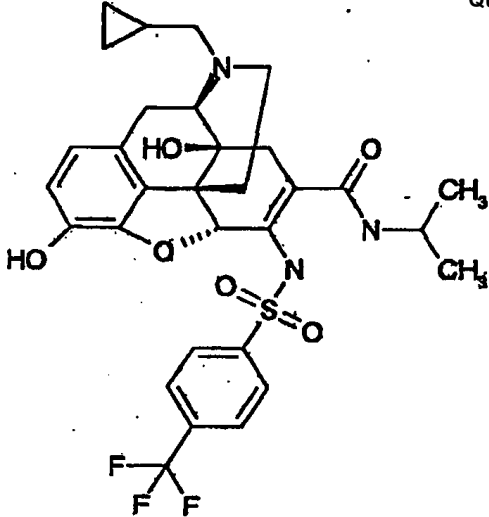
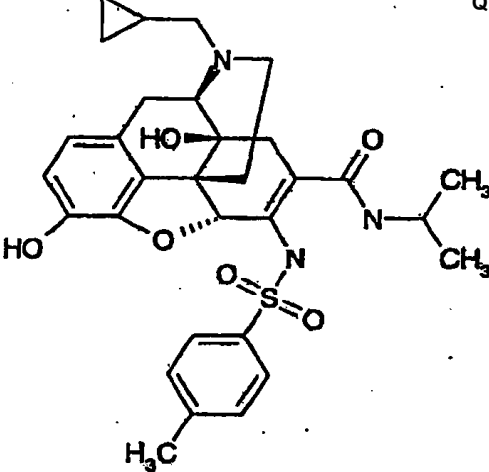
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-172	 <p>Quiral</p>	m/z 505 [M+H] ⁺ 0,97 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,50 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,98 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 2,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,51- 2,63 (m, 2H), 3,01 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,86 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,79 (brs, 1H), 4,98 (brs, 1H), 5,76 (s,

			1H), 6,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,16 (brs, 1H)
I-173	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	m/z 426 [M+H] ⁺ 0,90 min	<p>0,12-0,14 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,28 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 6,9, 8,4 Hz, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,01 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,88 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (brs, 1H), 4,68 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (brs, 1H), 9,06 (brs, 1H)</p>
I-174	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 		<p>(CD3OD) d : 0,10-0,25 (m, 2H), 0,48-0,63 (m, 2H), 0,83-1,00 (m, 1H), 1,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J=15,6Hz, 1H), 2,22-2,57 (m, 6H), 2,70 (d,d, J=18,3 & 7,2Hz, 2H), 3,12 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 6,44-6,62 (m, 3H), 7,54 (d,d, J = 9,6 & 3,6Hz, 1H), 8,00 (d, J = 3,6Hz, 1H),</p>

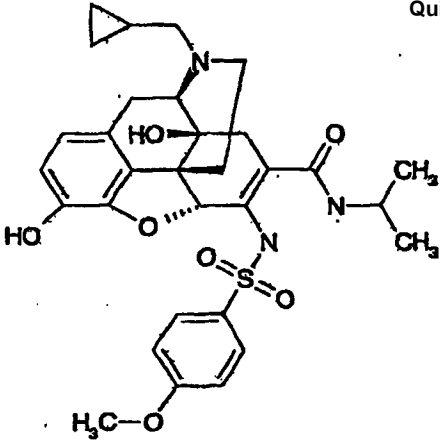
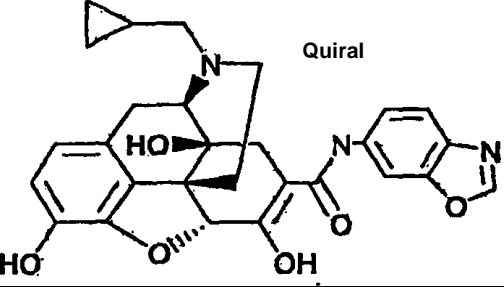
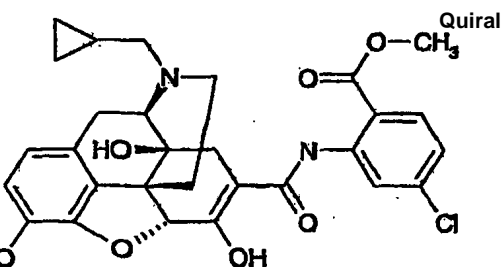
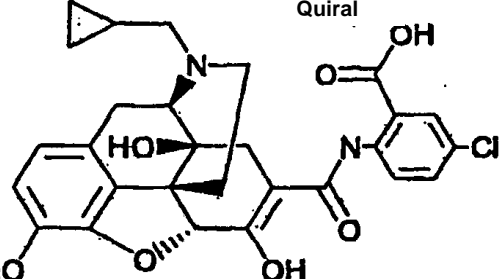
[Tabla 45]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-175		m/z 458 [M+H] ⁺ 0,86 min	
I-176		ESI : m/z 458 [M+H] ⁺	
I-177		m/z 460 [M+H] ⁺ -1,20 min	0,13-0,17 (m, 2H), 0,47-0,50 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 1,41 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 2,10- 2,25 (m, 2H), 2,32 (dd, J = 5,7, 6,9 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 5,7, 6,0 Hz, 1H), 2,63 (dt, J = 6,3, 11,7, 2H), 3,05 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,67 (brs, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,38 (brs, 1H), 9,07 (brs, 1H)

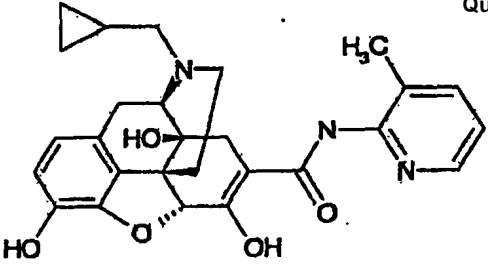
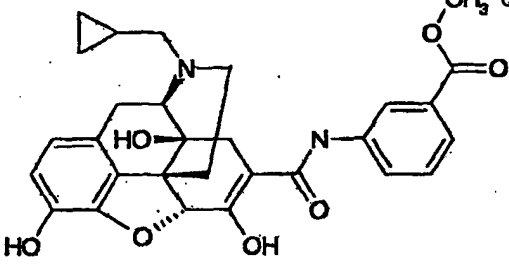
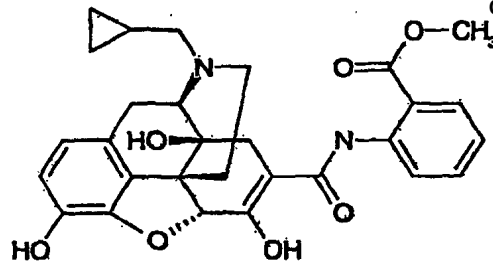
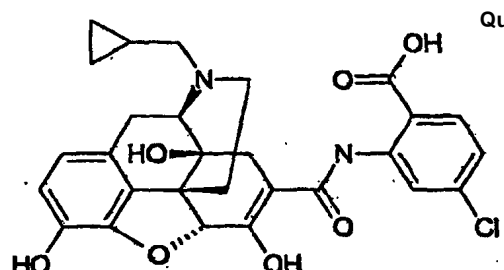
[Tabla 46]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-178	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 636 [M+H] ⁺ 1,11 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,46 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,11-2,63 (m, 7H), 2,25 (s, 3H) 3,03 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,18 (brs, 1H), 3,84 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,71 (brs, 1H), 5,45 (brs, 1H), 6,50 (brs, 1H), 6,57 (brs, 1H), 7,81-8,19 (m, 4H), 9,03 (brs, 1H), 10,7 (brs, 1H), 12,7 (brs, 1H)
I-179	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 581 [M+H] ⁺ 1,06 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,46 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,11- 2,63 (m, 7H), 3,03 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,18 (brs, 1H), 3,84 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (brs, 1H), 5,45 (brs, 1H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (brs, J = 5,4 Hz, 2H), 7,54 (brs, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 9,11 (brs, 1H), 12,3 (brs, 1H)

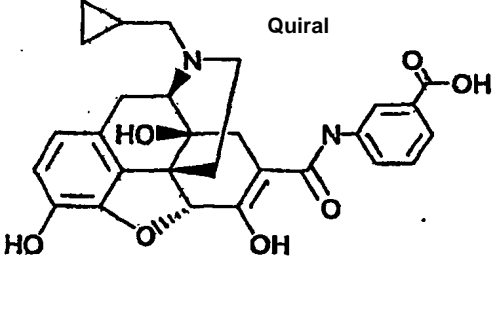
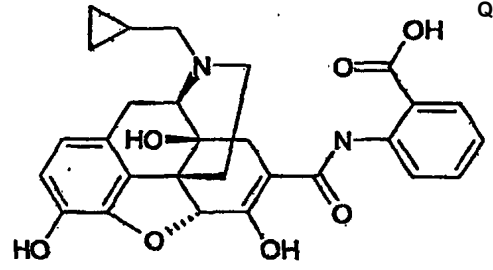
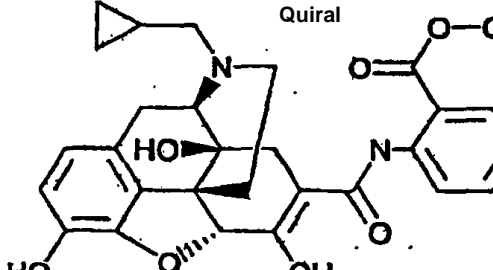
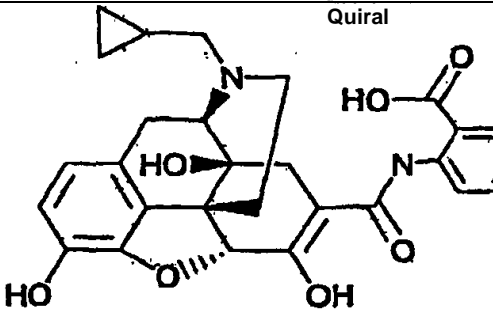
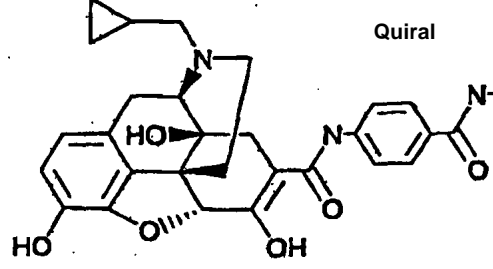
[Tabla 47]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN-1H (d6-DMSO) δ)
I-180	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 597 [M+H] ⁺ 1,03 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,51 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,11- 2,62 (m, 7H), 3,01 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (q, J = 5,4 Hz, 1H); 4,67 (brs, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (brs, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,12 (brs, 1H), 12,2 (brs, 1H)
I-181	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 502 [M+H] ⁺ 0,35 min	
I-182	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 553 [M+H] ⁺ 0,68 min	
I-183	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 539 [M+H] ⁺ FAB-MS	

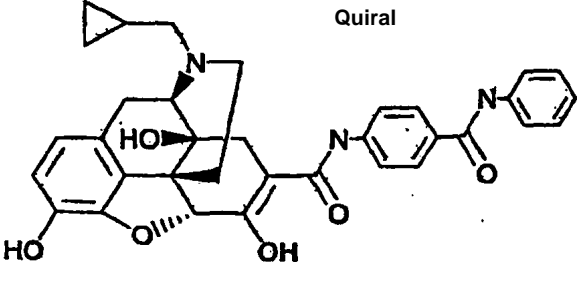
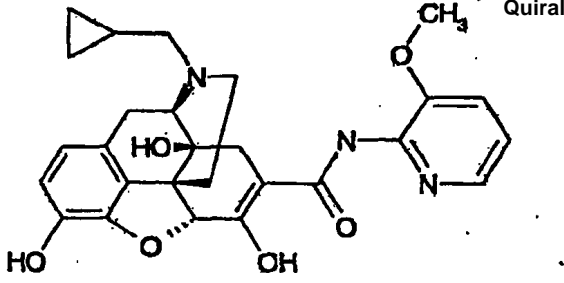
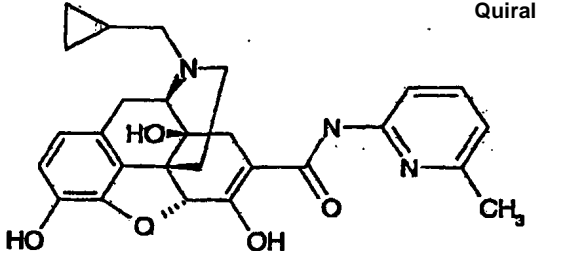
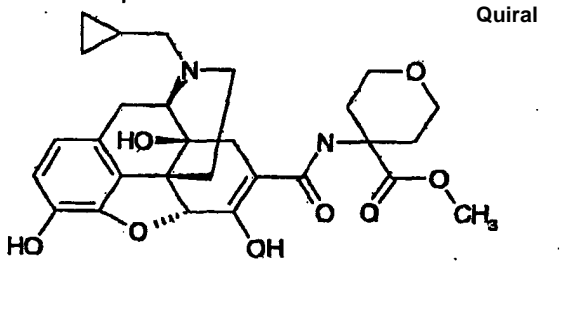
[Tabla 48]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-184	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 458 [M+H] ⁺ 0,97 min	
I-185	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 519 [M+H] ⁺ 0,43 min	
I-186	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 519 [M+H] ⁺ 1,67 min**	
I-187	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 539 [M+H] ⁺ 0,50 min	

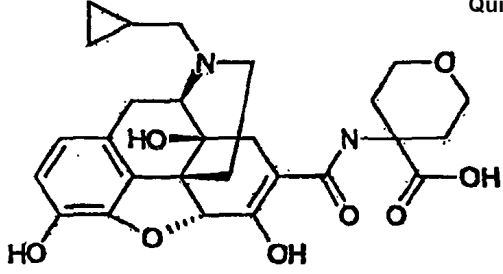
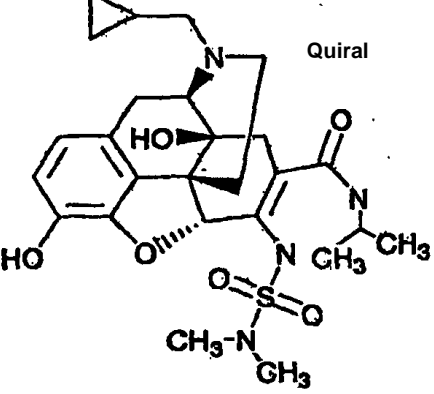
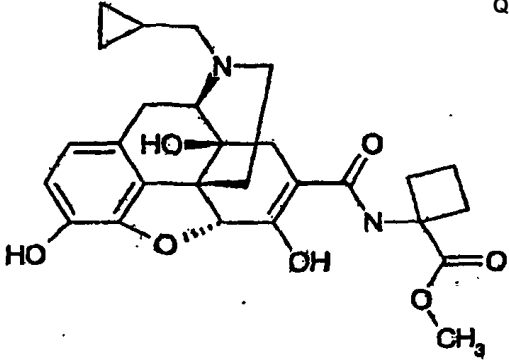
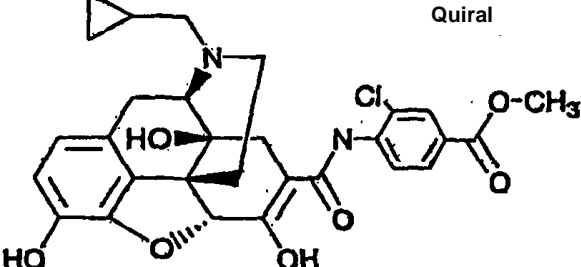
[Tabla 49]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-188	 <p>Quiral</p>	m/z 505 [M+H] ⁺ 0,35 min	
I-189	 <p>Quiral</p>	m/z 505 [M+H] ⁺ 0,42 min	
I-190	 <p>Quiral</p>	m/z 597 [M+H] ⁺ 0,77 min	
I-191	 <p>Quiral</p>	m/z 523 [M+H] ⁺ 1,20 min	
I-192	 <p>Quiral</p>	m/z 546 [M+H] ⁺ 1,00 min	

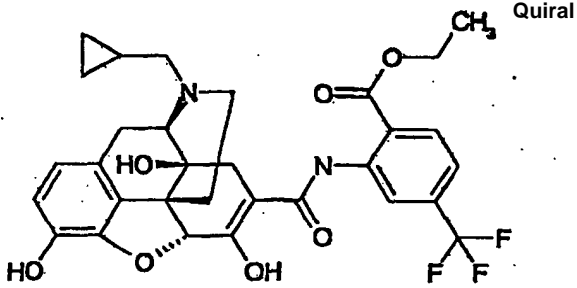
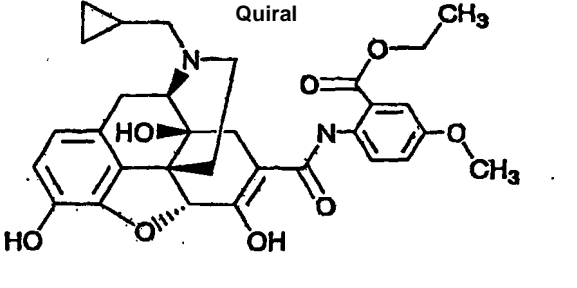
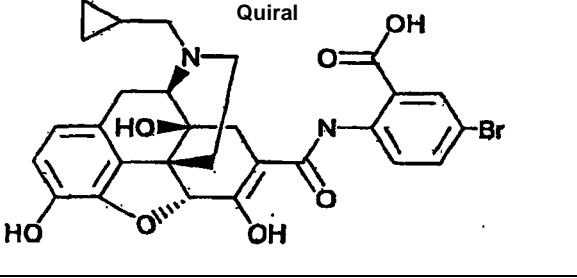
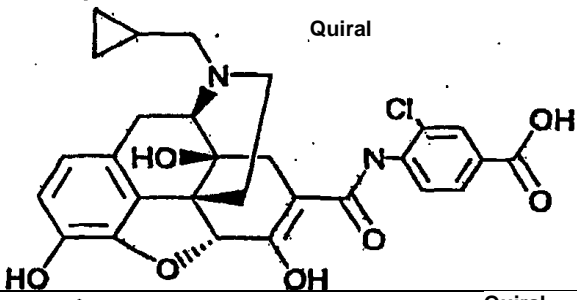
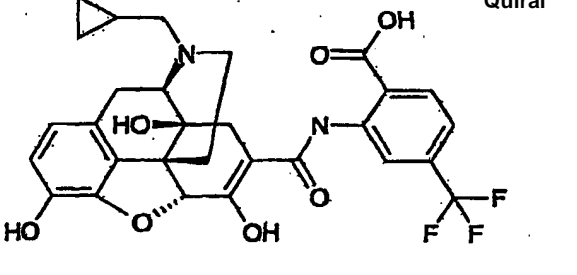
[Tabla 50]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN-1H (d6-DMSO) δ)
I-193	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p style="text-align: center;">m/z 580 [M+H]⁺1,09 min</p>	
I-194	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p style="text-align: center;">m/z 474 [M+H]⁺ 0.88 min</p>	
I-195	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p style="text-align: center;">m/z 458 [M+H]⁺ 1.08 min</p>	
I-196	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 		<p>0,12-0,16 (m, 2H), 0,46-0,55 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,43 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,65-2,65 (m, 12H), 2,97-3,70 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 4,74 (s 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (brs, 1H), 9,16 (brs, 1H), 13,6 (brs, 1H)</p>

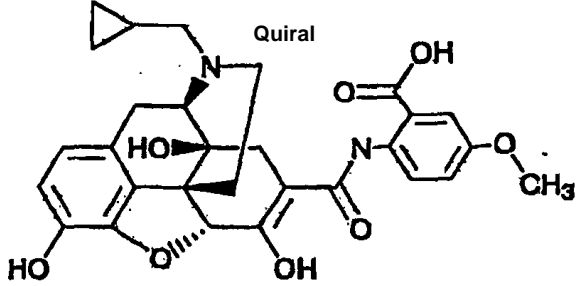
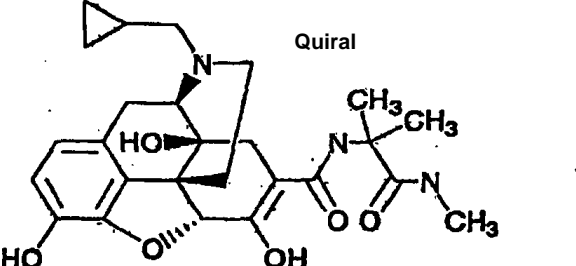
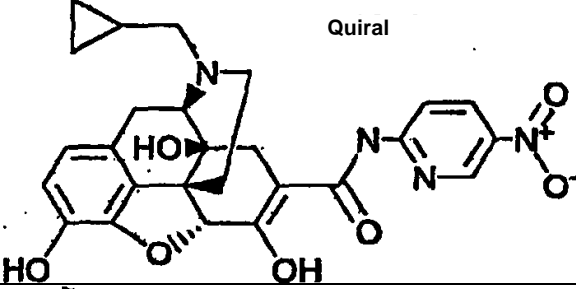
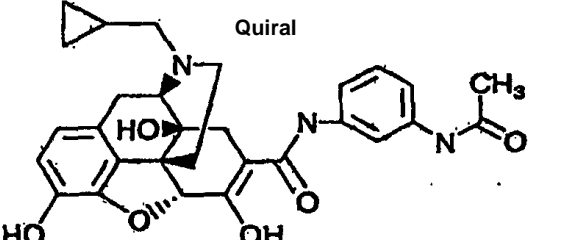
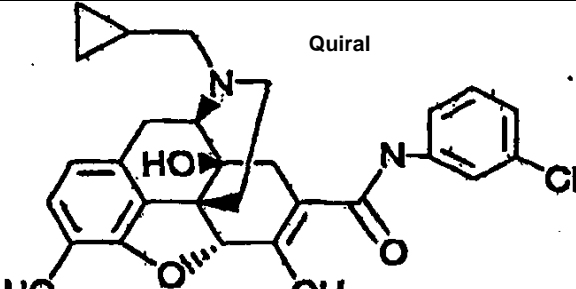
[Tabla 51]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-197	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>		0,20-0,40 (m, 2H), 0,46-0,65 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,80-2,10 (m, 3H), 2,31-3,69 (m, 15H), 4,83 (s 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (brs, 1H), 9,29 (brs, 1H), 13,6 (brs, 1H)
I-198	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 533 [M+H] ⁺ 0,95 min	0,11-0,13 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,46 (brd, J = 8,4 Hz, 1 H), 1,94 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,71-2,80 (m, 7H), 2,81 (s, 6H), 3,04 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,18 (brs, 1H), 3,95 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 4,77 (brs, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 9,14 (brs, 1H), 12,2 (brs, 1H)
I-199	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 497 [M+H] ⁺ 0,97 min	0,13-0,15 (m, 2H), 0,48-0,52 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 1,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,85 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,07-2,62 (m, 11H), 3,05 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,72 (s, 1H), 4,77 (brs, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,26 (brs, 1H), 9,15 (brs, 1H), 14,1 (brs, 1H)
I-200	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	m/z 553 [M+H] ⁺ 0,47 min	

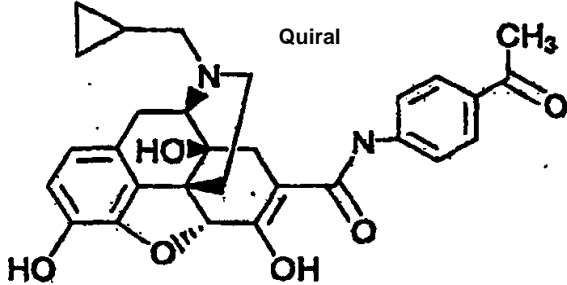
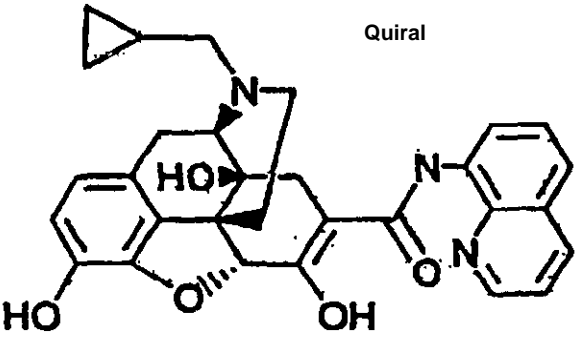
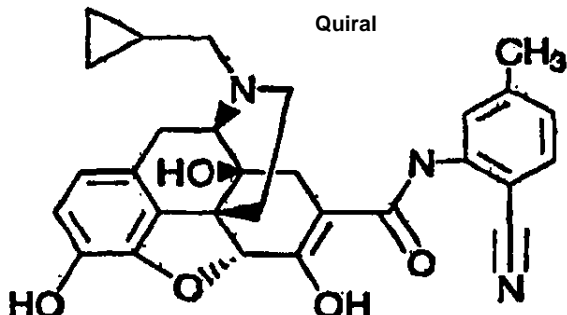
[Tabla 52]

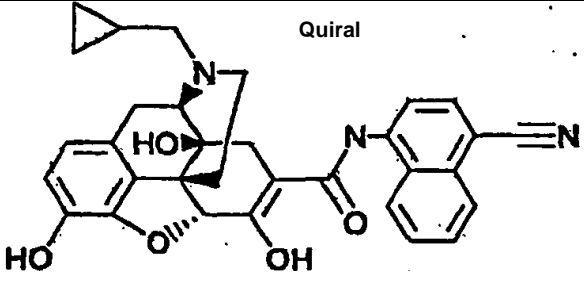
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-201	 <p>Quiral</p>	m/z 601 [M+H] ⁺ 1.01 min	
I-202	 <p>Quiral</p>	m/z 563 [M+H] ⁺ 0,58 min	
I-203	 <p>Quiral</p>	m/z 583 [M+H] ⁺ 0,54 min	
I-204	 <p>Quiral</p>	m/z 539 [M+H] ⁺ 0,33 min	
I-205	 <p>Quiral</p>	m/z 573 [M+H] ⁺ 0,62 min	

[Tabla 53]

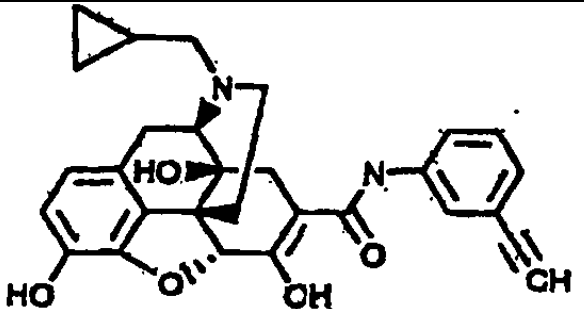
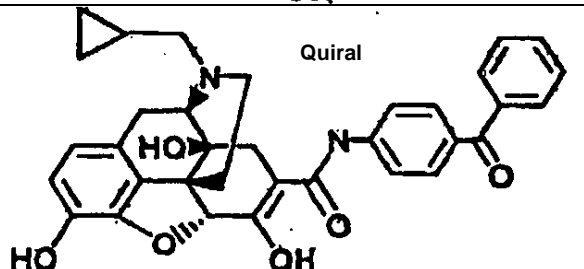
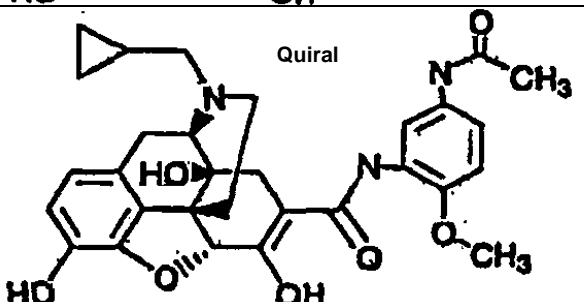
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-206		m/z 535 [M+H] ⁺ 0,41 min	
I-207		m/z 484 [M+H] ⁺ 0,32 min	
I-208		m/z 507 [M+H] ⁺ 1,05 min	
I-209		m/z 518 [M+H] ⁺ 1,14 min**	
I-210		m/z 495 [M+H] ⁺ 1,64 min**	

[Tabla 54]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-271		m/z 503 [M+H] ⁺ 1,33 min**	
I-212		m/z 512 [M+H] ⁺ 1,67 min**	
I-213		m/z 500 [M+H] ⁺ 1,41 min**	

I-214	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>m/z 536 [M+H]⁺ 1.69 min**</p>	
-------	---	---	--

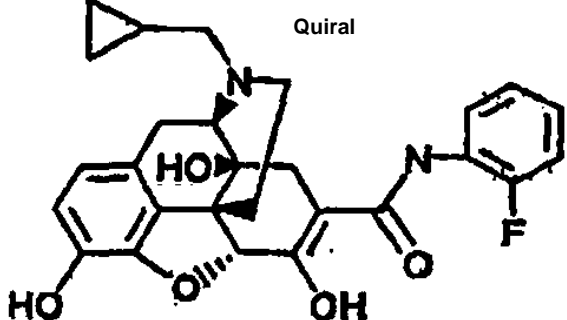
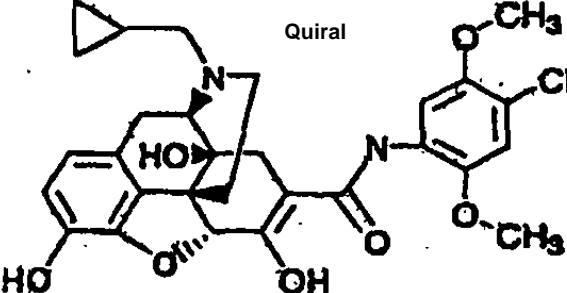
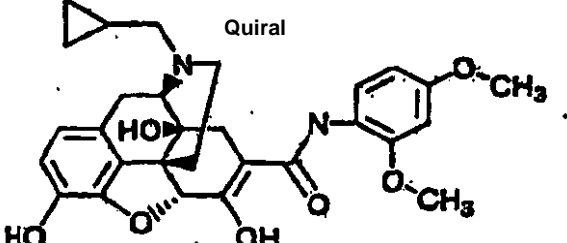
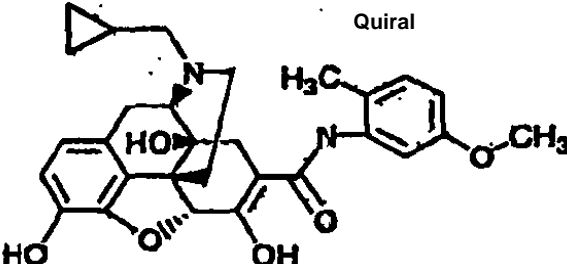
[Tabla 55]

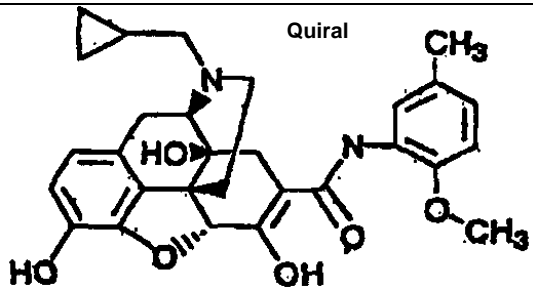
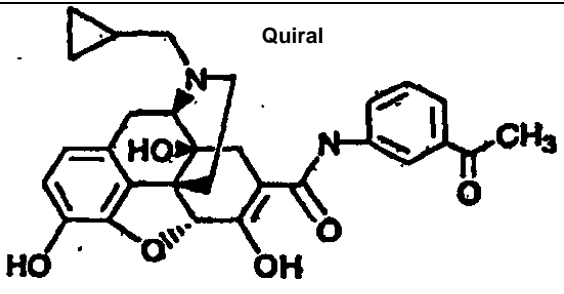
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-215		<p>m/z 485 [M+H]⁺ 1,60 min**</p>	
I-216	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>m/z 565 [M+H]⁺ 1,82 min**</p>	
I-217	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	<p>m/z 548 [M+H]⁺ 1,17 min**</p>	

I-218	<p>Quiral</p>	m/z 512 [M+H] ⁺ 0,95 min ^{**}	
I-219	<p>Quiral</p>	m/z 512 [M+H] ⁺ 1,66 min ^{**}	
I-220	<p>Quiral</p>	m/z 525 [M+H] ⁺ 1,60 min ^{**}	
I-221	<p>Quiral</p>	m/z 521 [M+H] ⁺ 1,35 min ^{**}	

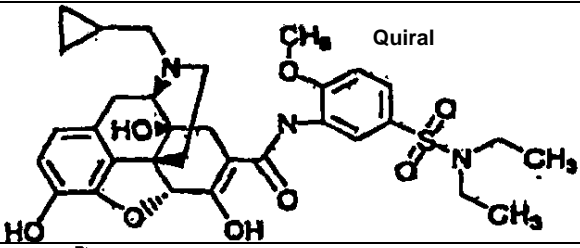
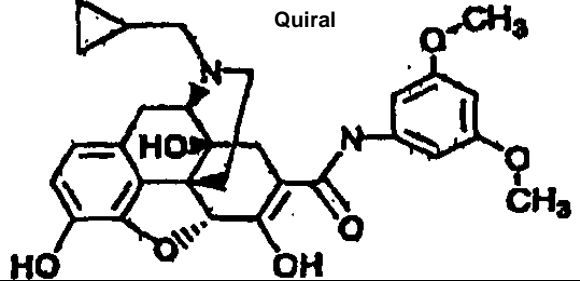
[Tabla 56]

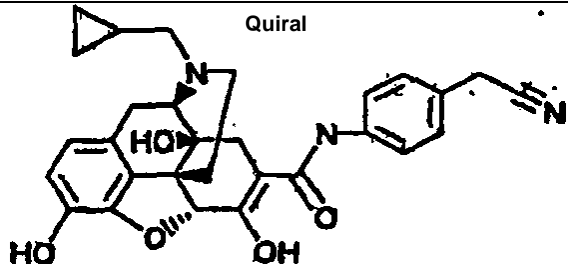
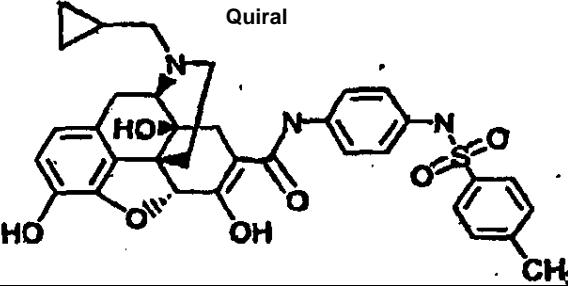
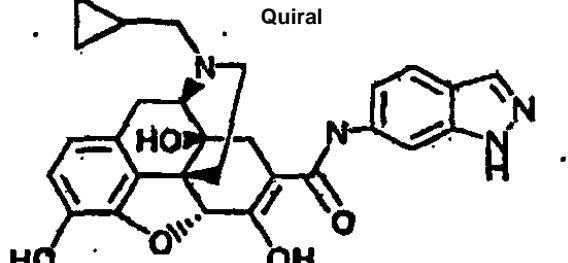
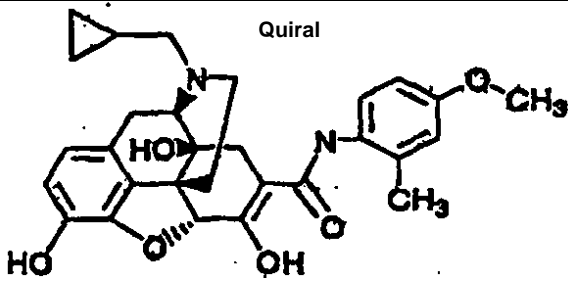
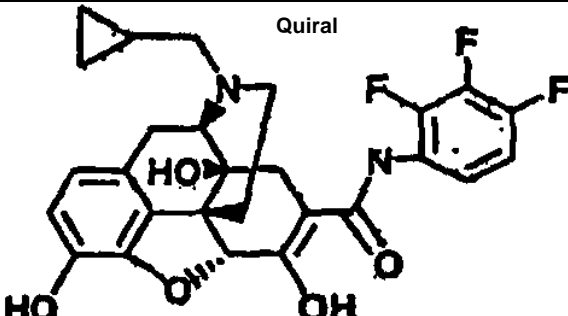
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-222	<p>Quiral</p>	m/z 508 [M+H] ⁺ 1,57 min ^{**}	

<p>I-223</p>	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 479 [M+H]⁺ 1,50 min^{**}</p>	
<p>I-224</p>	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 555 [M+H]⁺ 1,76 min^{**}</p>	
<p>I-225</p>	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 519 [M+H]⁺ 1,67 min^{**}</p>	
<p>I-226</p>	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 505 [M+H]⁺ 1,53 min^{**}</p>	

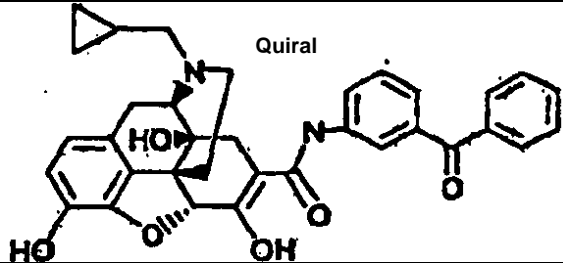
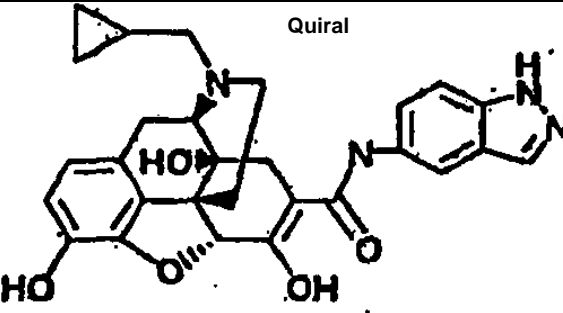
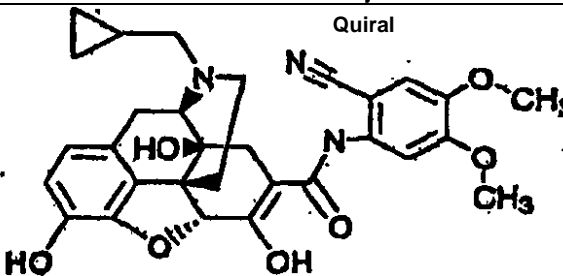
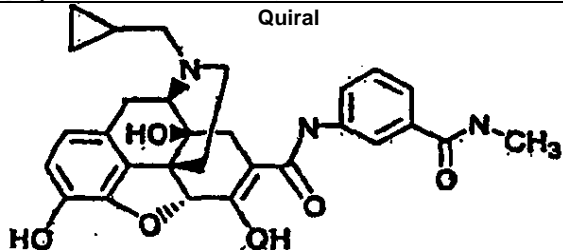
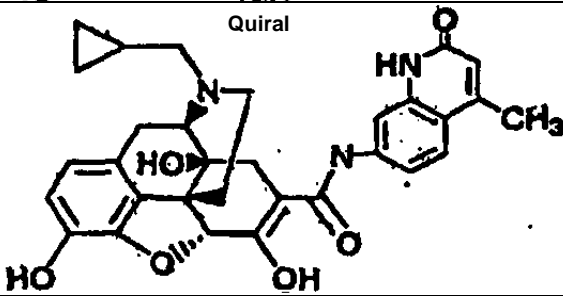
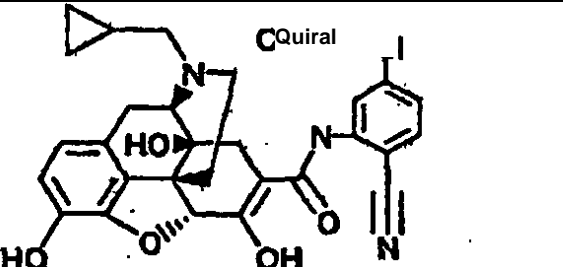
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-227	 <p>Quiral</p>	m/z 505 [M+H] ⁺ 1,64 min**	
I-228	 <p>Quiral</p>	m/z 503 [M+H] ⁺ 1,38 min**	

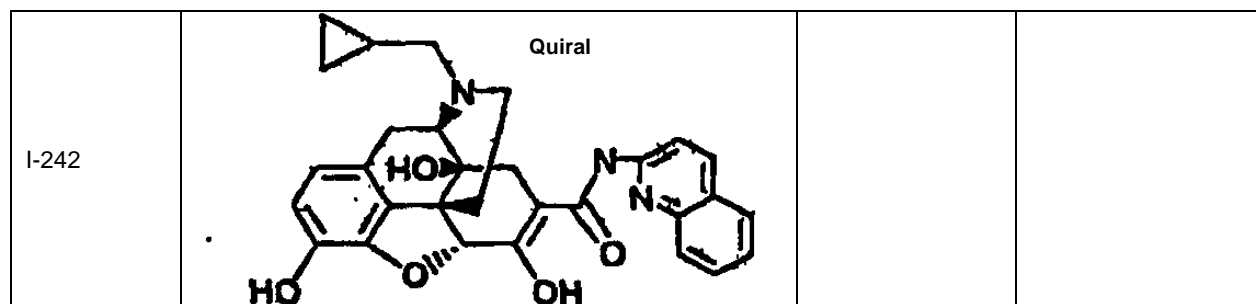
[Tabla 57]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-229	 <p>Quiral</p>	m/z 826 [M+H] ⁺ 1,74 min**	
I-230	 <p>Quiral</p>	m/z 521 [M+H] ⁺ 1,56 min**	

I-231	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 500 [M+H]⁺ 1,40 min^{**}</p>	
I-232	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 630 [M+H]⁺ 1,72 min^{**}</p>	
I-233	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 501 [M+H]⁺ 1,25 min^{**}</p>	
I-234	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 505 [M+H]⁺ 1.46 min^{**}</p>	
I-235	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 515 [M+H]⁺ 1.56 min^{**}</p>	

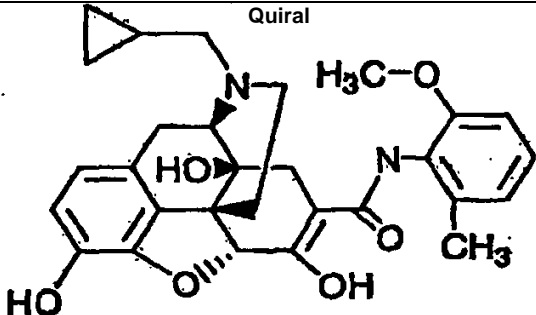
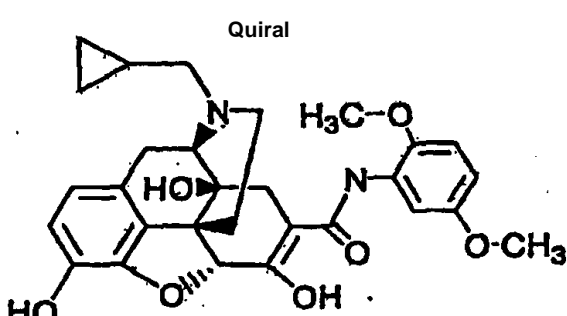
[Tabla 58]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	(RMN-1H (DMSO-d6) δ)
I-236		m/z 565 [M+H] ⁺ 1,77 min**	
I-237		m/z 501 [M+H] ⁺ 1,17 min**	
I-238		m/z 548 [M+H] ⁺ 1,29 min**	
I-239		m/z 518 [M+H] ⁺ 1,21 min**	
I-240		m/z 542 [M+H] ⁺ 1,31 min**	
I-241		m/z 520 [M+H] ⁺ 1,50 min**	

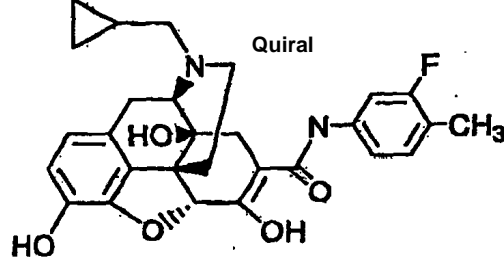
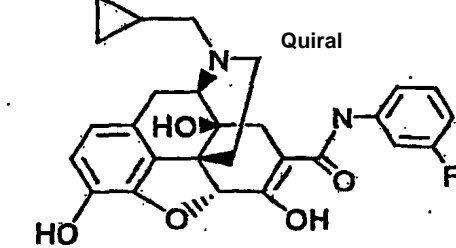
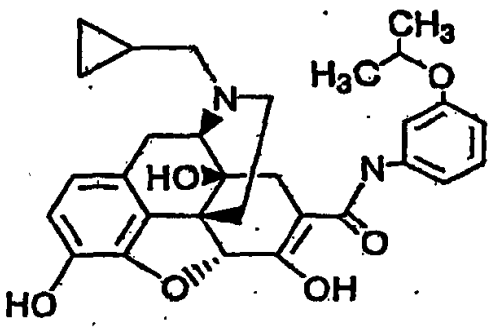


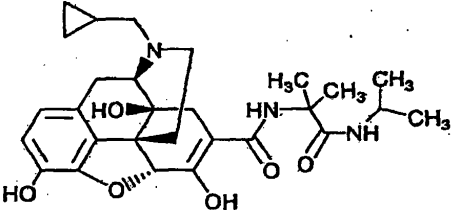
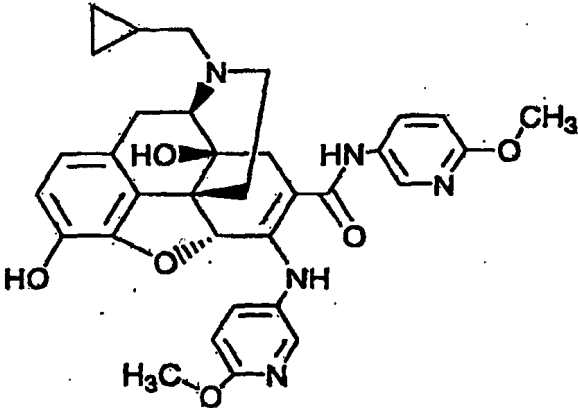
[Tabla 59]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-243		m/z 493 [M+H] ⁺ 1,05 min	
I-244		m/z 601 [M+H] ⁺ 1,02 min	(m, 2H), 0,48-0,51 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,18-2,57 (m, 7H), 3,04 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,19 (brs, 1H), 3,78 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (brs, 1H), 5,43 (brs, 1H), 6,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,54 (brs, 1H), 7,85 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 9,09 (brs, 1H), 12,4 (brs, 1H)
I-245		m/z 601 [M+H] ⁺ 0,76 min	

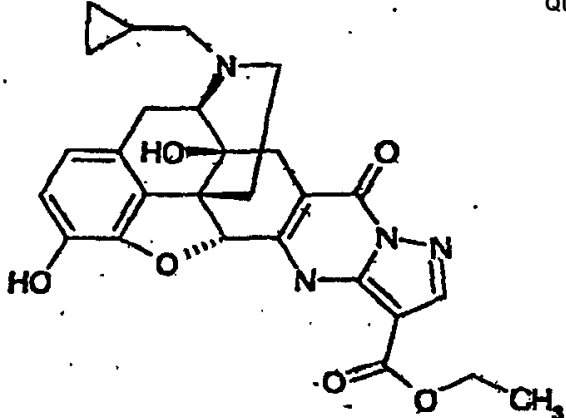
I-246	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 505 [M+H]⁺ 1.38 min **</p>	
I-247	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 521 [M+H]⁺ 1.58 min**</p>	

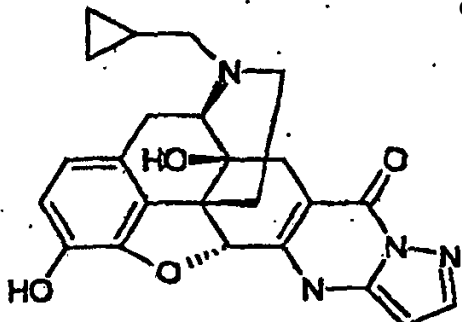
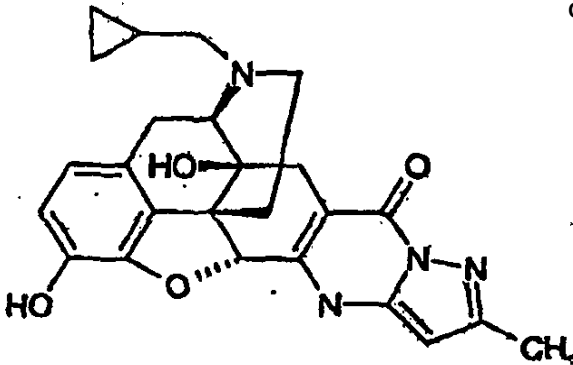
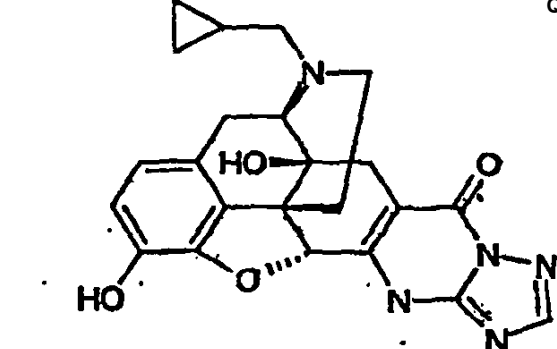
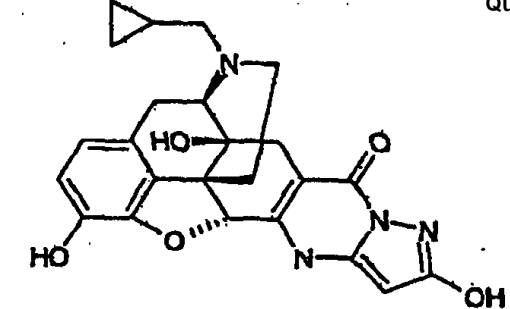
[Tabla 60]

Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1	RMN (RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ)
I-248	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 493 [M+H]⁺ 1,69 min**</p>	
I-249	 <p>Quiral</p>	<p>m/z 479 [M+H]⁺ 1,55 min**</p>	
I-250		<p>m/z 519 [M+H]⁺ 1,74 min **</p>	

I-251		m/z 512 [M+H] ⁺ 0,38 min	
I-252			0,10-0,15 (m, 2H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 1,26 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 1,93-2,54 (m, 10H), 2,94 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 20 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,78 (s, 1H),

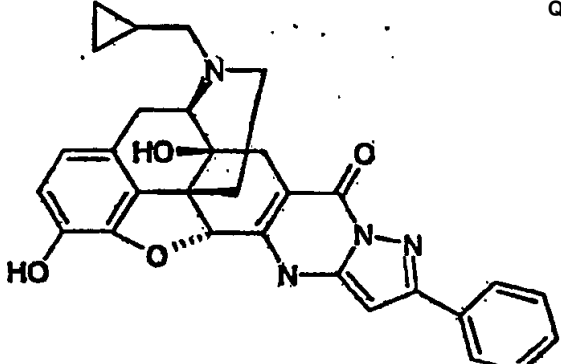
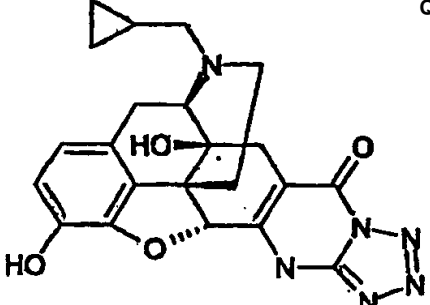
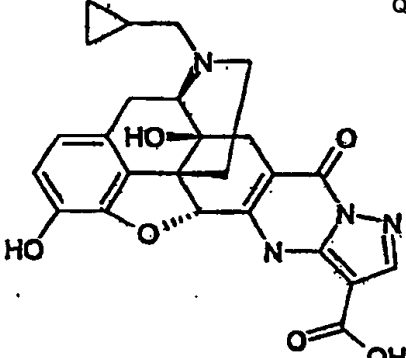
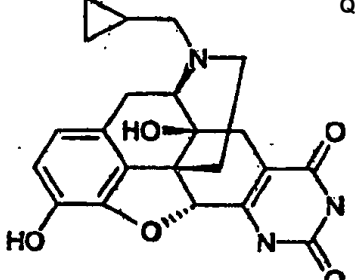
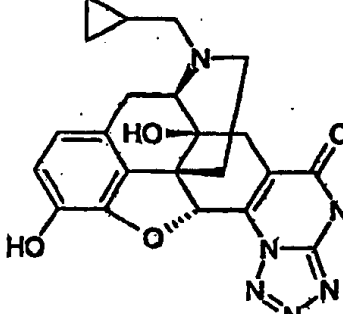
[Tabla 61]

Compuesto n°	Estructura química
I-253	<div style="text-align: right;">Quiral</div> 

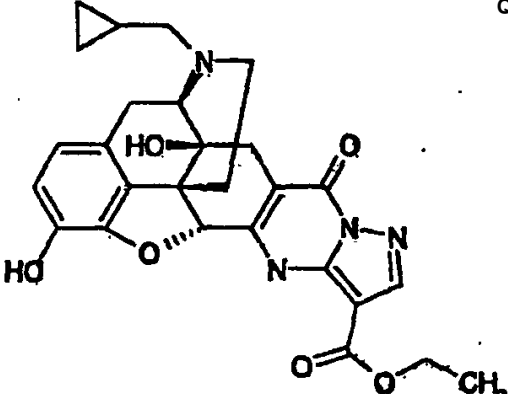
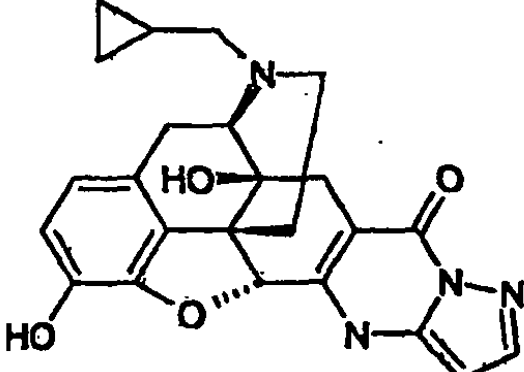
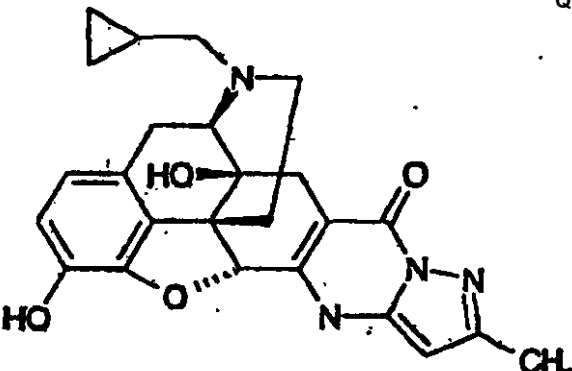
<p>I-254</p>	<p>Quiral</p> 
<p>I-255</p>	<p>Quiral</p> 
<p>I-256</p>	<p>Quiral</p> 
<p>I-257</p>	<p>Quiral</p> 

[Tabla 62]

Compuesto nº	Estructura química
--------------	--------------------

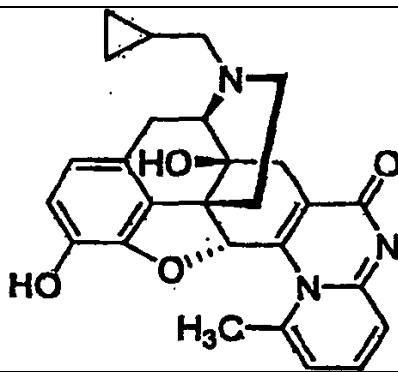
I-258	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-259	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-260	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-261	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-262	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

[Tabla 63]

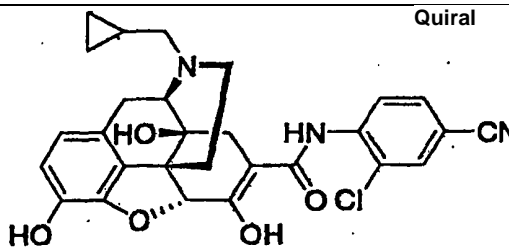
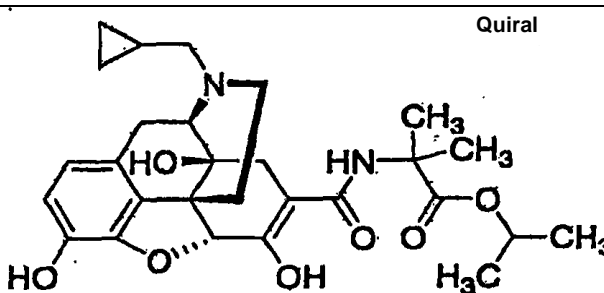
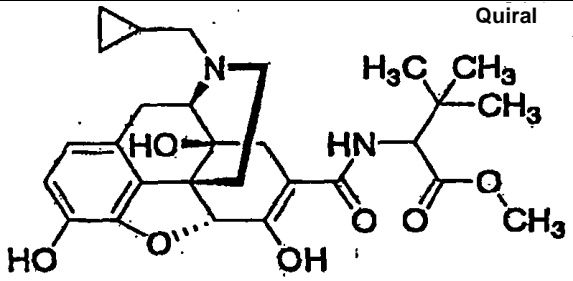
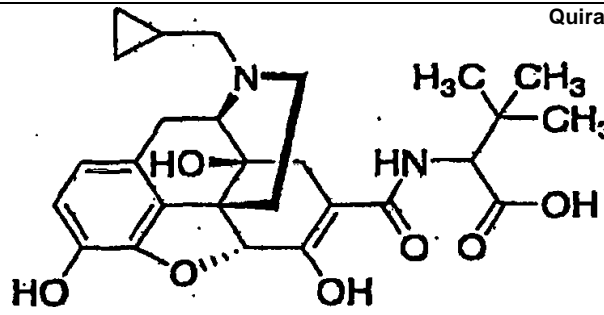
Compuesto nº	Estructura química
I-253	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-254	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
I-255	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

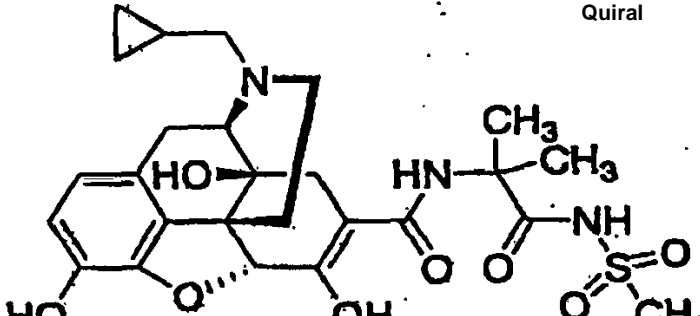
[Tabla 64]

Compuesto n°	Estructura química	
I-266		<p>m/z 457,91 [M+H]⁺+0,97min</p>
I-267		<p>m/z 457,91 [M+H]⁺+0,62min</p>
I-268		<p>m/z 457,91 [M+H]⁺+0,87min</p>
I-269		<p>m/z 473,91 [M+H]⁺+0,69</p>

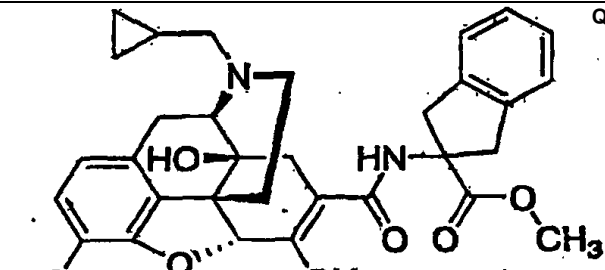
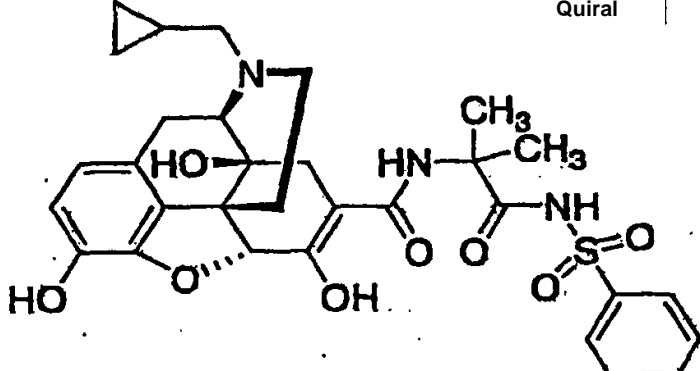
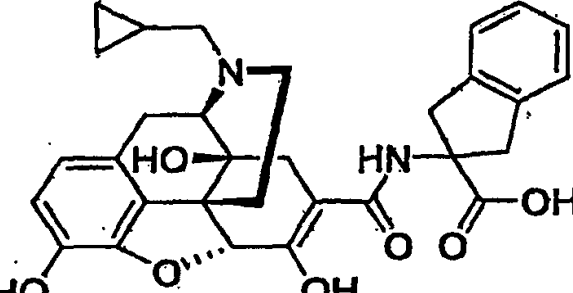
I-270		<p>m/z 457,91 [M+H]⁺+0,97min</p>
-------	--	---

[Tabla 65]

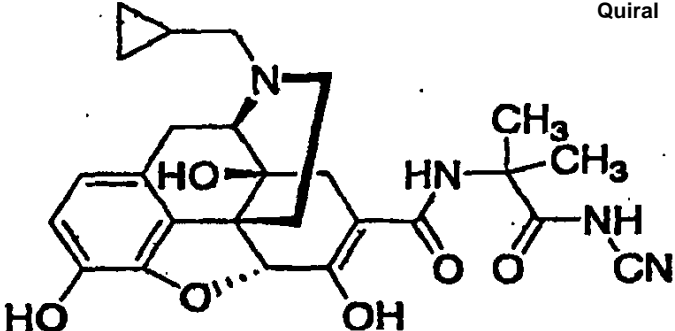
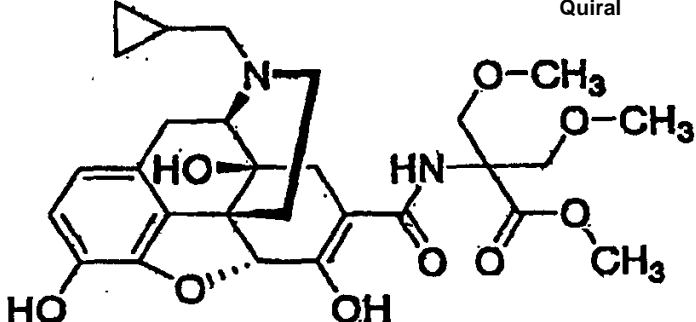
Compuesto n°	Estructura química	CL/EM*1
I-271	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 520 [M+H]⁺+ 1,63 min**</p>
I-272	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 513 [M+H]⁺+ 0,45 min</p>
I-273	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 513 [M+H]⁺+ 0,38 min</p>
I-274	<p>Quiral</p> 	<p>m/z 499 [M+H]⁺+ 0,38 min</p>

I-275	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	<p>m/z 548 [M+H]⁺+0,38 min</p>
-------	---	---

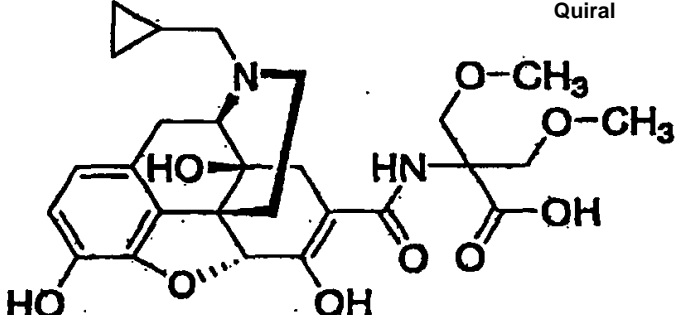
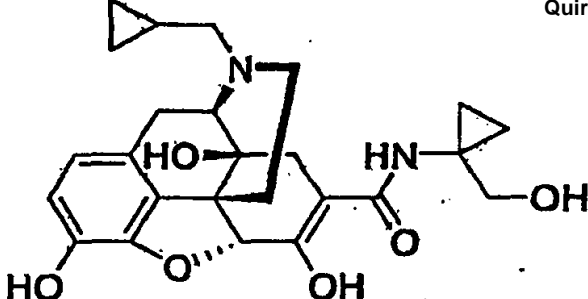
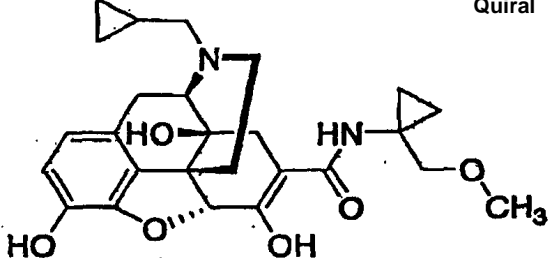
[Tabla 66]

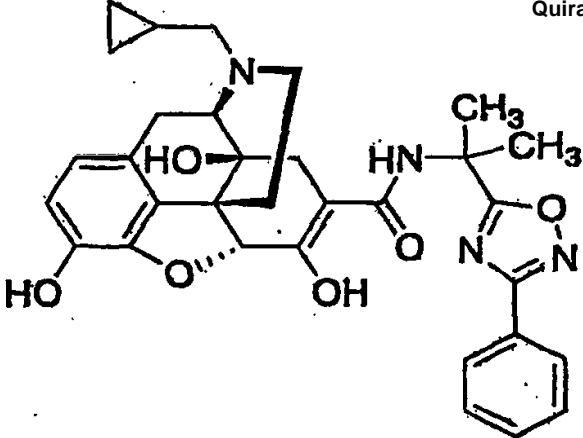
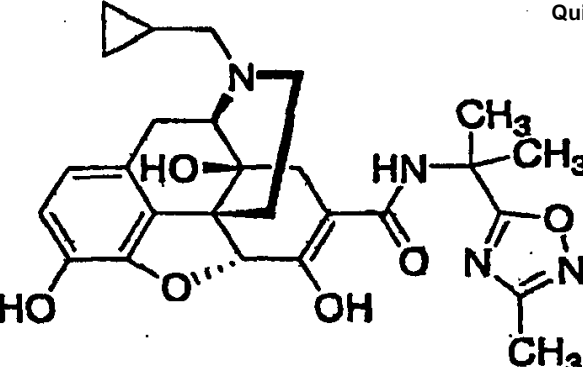
Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1
I-276	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	<p>m/z 559 [M+H]⁺+ 0,53 min</p>
I-277	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	<p>m/z 610 [M+H]⁺+ 0,46 min</p>
I-278	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	<p>m/z 545 [M+H]⁺+ 0,38 min</p>

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1
--------------	--------------------	---------

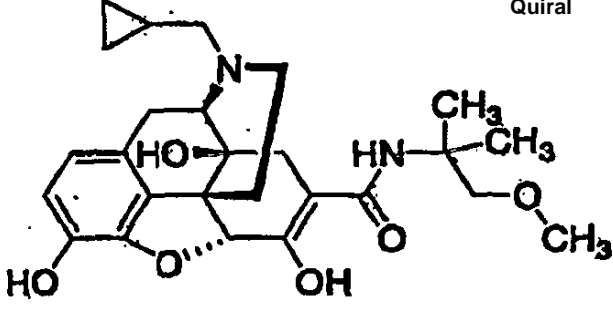
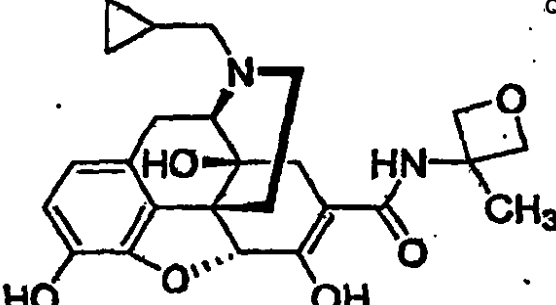
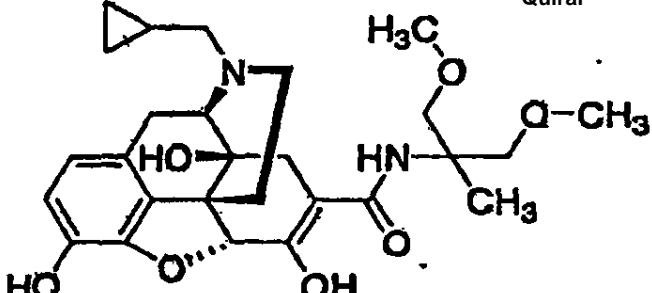
I-279	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 495 [M+H]⁺ 0,31 min</p>
I-280	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 545 [M+H]⁺ 0,97min</p>

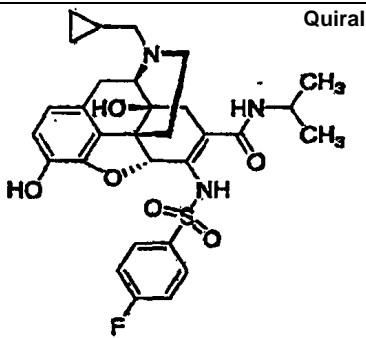
[Tabla 67]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1
I-281	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 531 [M+H]⁺ 0,92min</p>
I-282	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 455 [M+H]⁺ 0,87min</p>
I-283	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 469 [M+H]⁺ 0,94min</p>

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1
I-284	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 571 [M+H] ⁺ 0,68 min
I-285	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	m/z 509 [M+H] ⁺ 0,32 min

[Tabla 68]

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM* 1
I-286	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 471 [M+H]⁺ 0,32 min</p>
I-287	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 455 [M+H]⁺ 0,90min</p>
I-288	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	<p>m/z 501 [M+H]⁺ 0,32 min</p>

Compuesto nº	Estructura química	CL/EM*1
I-289	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	m/z 584 [M+H] ⁺ 0,46 min
<p>(Condiciones de medición de CL/EM)*1: Columna: Chromolith Flash ROD RP-18e, 25X4,6mm LD. Caudal: 2ml/min Detector de UV: 280 nm Sistema de solventes: [A]=H₂O_HCOOH al 0,05% [B]=MeOH_HCOOH al 0,05% Gradiente: 0 min: 90%[A]_10%[B] 0,2 min; 90%[A]_10%[B] 1,0 min; 10%[A]_90%[B] 1,80min: 10%[A]_90%[B] Los valores con el símbolo ** siguen las condiciones de medición indicadas a continuación Columna: Phenomenex Luna 5m C18(2) 100A, tamaño: 50 x 4,60 mm Gradiente: Lineal de acetonitrilo 10% a 100% durante 3,0 min. a 3,0 ml/min.</p>		

Ejemplo de ensayo 1 Ensayo de unión del receptor de opioide δ

5 1) Método de preparación de espécimen de membrana para el ensayo de unión

Se utilizó un cerebro de rata (Slc: SD) que había sido almacenado a -80°C. Tras pesar el cerebro se añadió una cantidad de 20 veces de tampón Tris-HCl 10 mM helado (pH 7,0) y la mezcla se homogeneizó (25.000 rpm, 30 segundos) con Histocolon (NITI-ON) y se centrifugó a 36.600xg durante 20 minutos. Al pellet resultante se añadieron 15 ml del mismo tampón y la mezcla se trató con Histocolon de manera similar, y se centrifugó. Este trabajo de lavado se llevó a cabo dos veces. Tras la centrifugación, al pellet resultante se añadieron 15 ml de un tampón de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y éste se trató con Histocolon y finalmente se resuspendió en una cantidad de 10 veces del mismo tampón, que se utilizó como fracción de membrana en bruto (Life Sci. 48:111-116, 1991). El espécimen de membrana preparado se congeló y se almacenó a -80°C y en el ensayo el espécimen se descongeló rápidamente y se diluyó a aproximadamente 900 μ g/ml con un tampón de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) tras la centrifugación y el tratamiento con Histocolon y se utilizó en un experimento. Para medir la concentración de proteína del espécimen de membrana se utilizó un kit de ensayo de proteína Micro BCA (Pierce).

20 2) Método de ensayo de receptor δ y análisis de los datos

A una solución de 10 μ l del compuesto de ensayo diluida 10 veces se añadieron 10 ml de [³H]-DADLE 3 nM final (51,5 Ci/mmol: PerkinElmer) como ligando. En un tubo se introdujeron 480 ml de una fracción de membranas de cerebro de rata a la que se había añadido cloruro de colina 100 mM, MnCl₂ 3 mM y DAMGO 100 nM, y se incubó a 25°C durante 2 horas. Tras la incubación, se filtró por succión con un filtro GF/C de Whatman que había sido pretratado con polietilenimina al 0,5% y se lavó cuatro veces con 2,5 ml de un tampón Tris-HCl 10 mM helado (pH 7,4). Tras el lavado, el filtro se transfirió a un minivial para contador de centelleo líquido, se añadieron 5 ml de un líquido de centelleo (Cleasol I), se dejó reposar durante la noche y se midió la radioactividad durante 3 minutos con un contador de centelleo líquido Tri-Carb 2200CA (PACKARD). Se utilizó DMSO para la unión total (total unido: TU) para el análisis de los datos y se utilizó levalorfanol 20 mM para la unión no específica (unido no específicamente: NE) y se calculó un valor de K_i para el compuesto de ensayo utilizando un valor de K_D (2,93 nM) obtenido previamente mediante análisis de gráficos de Scatchard.

Se muestran los resultados en la Tabla 69.

[Tabla 69]

Compuesto de ensayo	K _i (nM)
I-3	8,76
I-4	7,38
I-7	7,4
I-10	19,92
I-13	5,02
I-30	5,34
I-39	41,8
I-49	3,99
I-92	5,23
I-118	27,65
I-133	9,85
I-135	9,76
I-145	13,87
I-188	3,01
I-199	12,77
I-208	13,28
I-229	5,9
I-240	11,5
I-243	5,2
I-244	0,56
I-267	41,46
I-283	3,73
I-284	0,91
I-285	5,77
I-286	2,46
I-288	5,36
I-289	0,47

- 5 A partir de los resultados anteriormente proporcionados puede observarse que el compuesto (I) presenta una afinidad para el receptor de opioide δ .

Ejemplo de ensayo 2 Ensayo de unión del receptor de opioide μ

- 10 1) Método de preparación de espécimen de membrana para el ensayo de unión

Se utilizó un cerebro de rata (Slc: SD) que había sido almacenado a -80°C . Tras pesar el cerebro se añadió una cantidad de 20 veces de tampón Tris-HCl 10 mM helado (pH 7,0) y la mezcla se homogeneizó (25.000 rpm, 30 segundos) con Histocolon (NITI-ON) y se centrifugó a $36.600\times g$ durante 20 minutos. Al pellet resultante se añadieron 15 ml del mismo tampón y la mezcla se trató con Histocolon de manera similar, y se centrifugó. Este trabajo de lavado se llevó a cabo dos veces. Tras la centrifugación, al pellet resultante se añadieron 15 ml de un tampón de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y éste se trató con Histocolon y finalmente se resuspendió en una cantidad de 10 veces del mismo tampón, que se utilizó como fracción de membrana en bruto (Life Sci. 48:111-116, 1991). El espécimen de membrana preparado se congeló y se almacenó a -80°C y en el ensayo el espécimen se descongeló rápidamente y se diluyó a aproximadamente 900 $\mu\text{g/ml}$ con un tampón de Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) tras la centrifugación y el tratamiento con Histocolon y se utilizó en un experimento. Para medir la concentración de proteína del espécimen de membrana se utilizó un kit de ensayo de proteína Micro BCA (Pierce).

- 25 2) Método de ensayo de receptor μ y análisis de los datos

A una solución de 10 μl del compuesto de ensayo diluida 10 veces se añadieron 10 ml de [^3H]-DAMGO 2 nM final (51,6 Ci/mmol: PerkinElmer) como ligando; además, se introdujeron 480 ml de una fracción de membranas de cerebro de rata en un tubo, y éste se incubó a 25°C durante 2 horas. Tras la incubación, se filtró por succión con un filtro GF/C de Whatman que había sido pretratado con polietilenoimina al 0,5% y se lavó cuatro veces con 2,5 ml de un tampón Tris-HCl 10 mM helado (pH 7,4). Tras el lavado, el filtro se transfirió a un minivial para contador de centelleo líquido, se añadieron 5 ml de un líquido de centelleo (Cleosol I), se dejó reposar durante la noche y se midió la radioactividad durante 3 minutos con un contador de centelleo líquido Tri-Carb 2200CA (PACKARD). Se utilizó DMSO para la unión total (total unido: TU) para el análisis de los datos y se utilizó levorfanol 20 mM para la

unión no específica (unido no específicamente: NE) y se calculó un valor de K_i para el compuesto de ensayo utilizando un valor de K_D (1,72 nM) obtenido previamente mediante análisis de gráficos de Scatchard (Anal. Biochem. 107(1):220-239, 1980).

5 Se muestran los resultados en la Tabla 70.

[Tabla 70]

Compuesto de ensayo	K_i (nM)
I-4	5,18
I-10	4,05
I-39	0,33
I-49	16,49
I-118	2,29
I-122	2,7
I-123	1,68
I-124	3,9
I-133	4,99
I-135	1,58
I-138	15,53
I-145	28,09
I-188	17,27
I-199	9,45
I-208	5,89
I-229	1,3
I-240	6,85
I-243	5,28
I-244	11,02
I-267	0,84
I-283	20,14
I-284	1,13
I-285	7,29
I-286	13,98
I-288	14,38
I-289	12,95

Ejemplo de ensayo 3 Ensayo de transporte de polvos de carbón en el ratón

10

1) Preparación de una dieta de ensayo (polvos de carbón)

Mediante la utilización de una solución acuosa de goma arábiga al 10% p/v, se preparó una solución de carbón activo al 5% p/v y ésta se utilizó como dieta de ensayo.

15

2) Animal

Se utilizó un ratón macho de la línea ddY (de 5 a 6 semanas de edad). Se sometió a ayuno al animal desde aproximadamente 20 ó más horas antes de iniciar el ensayo y se proporcionó agua *ad libitum*.

20

3) Compuesto de ensayo y medio

Se disolvió el compuesto de ensayo en un solvente (DMAA/solutol/meglumina al 5%=15/15/70). DMAA: N,N-dimetilacetamida Solutol: Solutol (marca comercial registrada) HS15 Meglumina: D(-)-N-metilglucamina

25

Se disolvió hidrocloreto de morfina en una solución salina fisiológica. El compuesto de ensayo, el solvente anteriormente indicado y la morfina se administraron en una cantidad líquida de 10 ml/kg.

30

4) Método de ensayo

Se administró por vía subcutánea el compuesto de ensayo, 3 mg/kg (grupo de administración de compuesto de ensayo) o el solvente (grupo de administración de solvente) y tras 15 minutos se administró una cantidad de 3 mg/kg de morfina en todos los grupos. A modo de grupo de control se administró por vía subcutánea el solvente y tras 15 minutos se administró una solución salina fisiológica.

5 Se administró por vía oral la dieta de ensayo, 10 ml/kg, 15 minutos después de la administración de la morfina. Treinta minutos después de la dieta de ensayo (60 minutos tras la administración de la sustancia de ensayo), se aisló el esófago hasta un área ileocecal próximo a la parte cardias del estómago de todos los ratones. Se midió la distancia entre la parte pilórica del estómago y la parte ileocecal (longitud completa del intestino delgado) y se midió la distancia alcanzada por la parte frontal de los polvos de carbón (distancia de desplazamiento de los polvos de carbón). Se calculó la actividad antagonista sobre el transporte de polvos de carbón de la actividad inhibidora de la morfina como MPE (%) utilizando la ecuación siguiente. Se muestran los resultados en la Tabla 71.

$$\text{Tasa de transporte (\%)} = \frac{\text{distancia despl. polvos de carbón}}{\text{long. total de intestino delgado (cm)}} \times 100$$

$$\text{M.P.E.(\%)} = \left\{ \frac{\text{tasa de transporte en intestino delg. (\%)} \text{ de cada individuo del grupo de admin. de compuesto} - \text{tasa de transporte media en intestino delg. (\%)} \text{ de grupo de administración de solvente}}{\text{tasa de transporte media en intestino delg. (\%)} \text{ de grupo de control} - \text{tasa de transporte media en intestino delg. (\%)} \text{ de grupo de admin. de solvente}} \right\} \times 100$$

10

[Tabla 71]

Compuesto de ensayo	M,P,E, (%)
I-39	52
I-49	80
I-118	55,6
I-122	31,5
I-123	44,1
I-124	46,6
I-133	106,9
I-135	59,7
I-138	55,8
I-145	60,2
I-188	74,6
I-199	62,8
I-208	81,2
I-229	39,7
I-240	36,3
I-243	52,6
I-244	71,6
I-267	60
I-283	63,7
I-284	79,6,
I-285	82,5
I-286	70,6
I-288	101,3
I-289	67

15

Ejemplo de formulación 1

Se preparó un granulado que contenía los ingredientes siguientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg

HPC-L	16 mg
	1.000 mg

5 El compuesto representado por la fórmula (I) y lactosa se pasó por un tamiz de malla 60. Se pasó almidón de maíz por un tamiz de malla 120. Se mezclaron con un mezclador de tipo V. A los polvos mixtos se añadió una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), se amasaron los materiales, se granularon (granulado por extrusión, diámetro de poro: 0,5 a 1 mm) y se secaron. El granulado seco resultante se pasó por un tamiz utilizando un tamizador vibratorio (malla 12/60) con el fin de obtener un granulado.

Ejemplo de formulación 2

10 Se preparó un granulado para el relleno de cápsulas, que contenía los ingredientes siguientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

15 El compuesto representado por la fórmula (I) y lactosa se pasaron por un tamiz de malla 60. Se pasó almidón de maíz por un tamiz de malla 120. Se mezclaron, a los polvos mixtos se añadió una solución de HPC-L, se amasaron los materiales, se granularon y se secaron. El granulado seco resultante se ajustó según tamaño, 150 mg del cual se utilizó para rellenar una cápsula de gelatina dura del nº 4.

Ejemplo de formulación 3

20 Se prepararon Tablatas que contenían los ingredientes siguientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

25 El compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina, CMC-NA (sal carboximetilcelulosa sódica) se pasaron por un tamiz de malla 60 y se mezclaron. En los polvos mixtos se mezcló estearato de magnesio con el fin de obtener unos polvos mixtos para el Tableteo. Los presentes polvos mixtos se comprimieron con el fin de obtener 150 mg de una Tableta.

Ejemplo de formulación 4

30 Los ingredientes siguientes se calentaron, se mezclaron y se esterilizaron con el fin de obtener un inyecTabla.

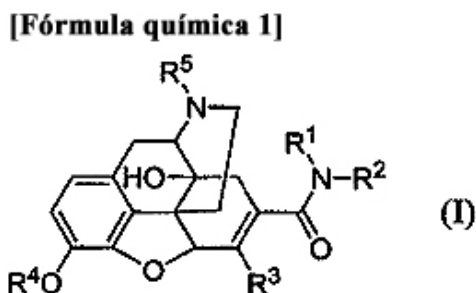
Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	3 mg
	Surfactante no iónico	15 mg
	Agua purificada para inyección	1 ml

[Aplicabilidad industrial]

35 La presente invención resulta útil como agente para aliviar efectos secundarios tales como emesis, vómitos y/o estreñimiento.

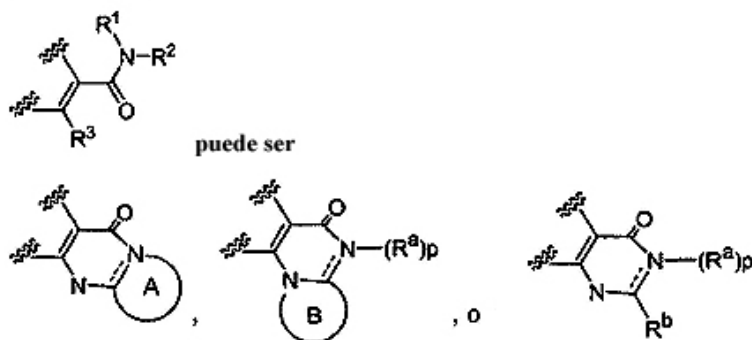
REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):



5

- en la que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que el alqueno C_2-C_{10} es un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria, alquino C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que el alquino C_2-C_{10} es un alquino lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más triples enlaces en una posición arbitraria, alquilsulfonylo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, acilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente, en el que el cicloalquilo es un grupo carbocíclico con un número de carbonos de entre 3 y 10, cicloalqueno sustituido opcionalmente, en el que el cicloalqueno es cicloalqueno que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en un anillo del cicloalquilo, arilo sustituido opcionalmente, un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, arilsulfonylo sustituido opcionalmente, o R^1 y R^2 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman heterociclo sustituido opcionalmente;
- R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que alqueno C_2-C_{10} es un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria, alquino C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que el alquino C_2-C_{10} es un alquino lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más triples enlaces en una posición arbitraria, alcoxi C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, mercapto, alquiltio C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, amino sustituido opcionalmente, carbamilo sustituido opcionalmente, acilo sustituido opcionalmente, aciloxi sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente;
- un grupo representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]

- en la que el anillo A y el anillo B son, cada uno independientemente, heterociclo nitrogenado sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente átomos adicionales de nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; la línea discontinua indica la presencia o la ausencia de un enlace; en el caso de que la línea discontinua indique la presencia de un enlace, p es 0; en el caso de que la línea discontinua indique la ausencia de un enlace, p es 1;
- R^a es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido opcionalmente, alqueno C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que el alqueno C_2-C_{10} es un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria, o alquino C_2-C_{10} sustituido opcionalmente, en el que el alquino C_2-C_{10} es un alquino lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más triples enlaces en una posición arbitraria;

y R^b es hidrógeno u oxo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquil-alquilo C₁-C₁₀, en el que el cicloalquilo es un grupo carbocíclico con un número de carbonos de entre 3 y 10, o alqueno C₂-C₁₀, en el que el alqueno C₂-C₁₀ es un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de entre 2 y 10 que presenta uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en el que los opcionalmente sustituidos alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alquiltio C₁-C₁₀, acilo, aciloxi, en los que el acilo y el aciloxi son acilo y aciloxi alifáticos de tipo cadena, pueden sustituirse opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno-alcoxi C₁-C₁₀, hidroxilo-alcoxi C₁-C₁₀,
 10 alquiltio C₁-C₁₀, alquilamino C₁-C₁₀, alquilamino C₁-C₁₀, acilamino, acilo, aciloxi, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₁₀, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₁₀, cianocarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo C₁-C₁₀, arilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₁₀, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, cicloalqueno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, ariloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, ariltio sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, y oxo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, el cicloalquilo sustituido opcionalmente, cicloalqueno puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α,

15 el acilo sustituido opcionalmente, en el que el acilo es acilo alifático cíclico, aroilo o carbonilo heterocíclico, pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α,

25 el aciloxi sustituido opcionalmente, en el que el aciloxi es aciloxi alifático cíclico, aroiloxi o carboniloxi heterocíclico, pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α,

30 el arilo sustituido opcionalmente, arilsulfonilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente α, fenoxi sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente α, y alquilendioxi C₁-C₁₀,

35 el grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, heterociclo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste del grupo sustituyente α y oxo, el amino sustituido opcionalmente, carbamoilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, acilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, arilsulfamoilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, alquilsulfonilo C₁-C₁₀

40 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, arilsulfonilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, arilamino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α y un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α,

45 en el que el grupo sustituyente α es el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, halógeno-alquilo C₁-C₁₀, hidroalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, carboxi-alquilo C₁-C₁₀, alcoxycarbonilo C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀, alquilamino C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, acilamino-alquilo C₁-C₁₀, cianoalquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno-alcoxi C₁-C₁₀, hidroxilo-alcoxi C₁-C₁₀, alquiltio C₁-C₁₀, halógeno-alquiltio C₁-C₁₀, acilo, aciloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, acilamino, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₁₀, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₁₀, arilcarbamoilo, cianocarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo C₁-C₁₀, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁-C₁₀, alquilsulfonilo C₁-C₁₀, arilo sustituido opcionalmente con alquilendioxi C₁-C₁₀ y un grupo heterocíclico.

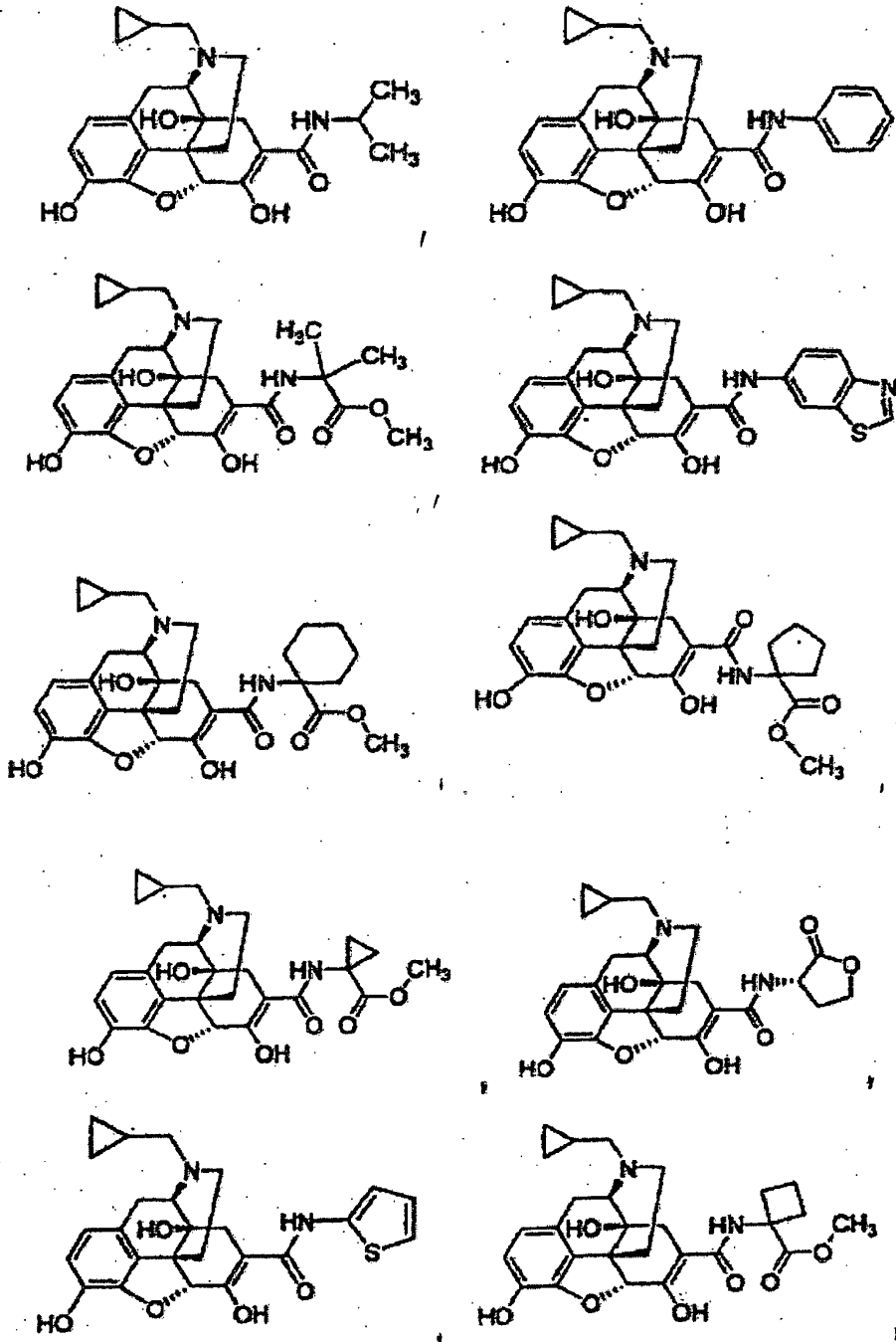
50 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

55 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es amino sustituido opcionalmente según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

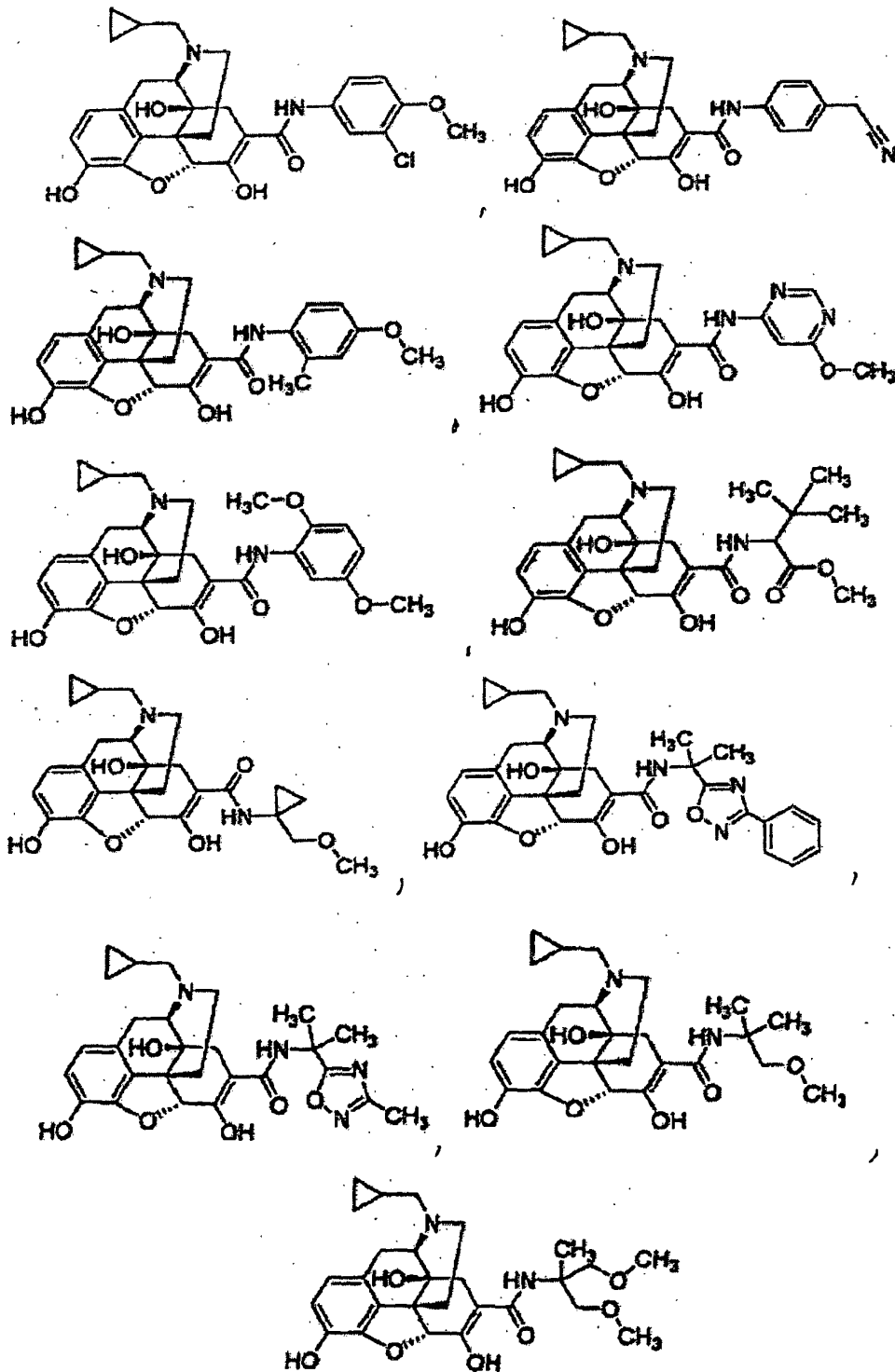
60 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀, R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente, fenilo sustituido opcionalmente, cicloalquilo sustituido opcionalmente según se define en la reivindicación 1, o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente según se define en la reivindicación 1, y R⁵ es ciclopropilmetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en el que el fenilo sustituido opcionalmente puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo sustituyente α, fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente α, fenoxi sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo sustituyente α y alquilendioxi C₁-C₁₀.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que R¹ es hidrógeno, R² es alquilo C₁-C₁₀ sustituido opcionalmente con alcoxi C₁-C₁₀ o con un grupo heterocíclico que se sustituye opcionalmente con arilo, fenilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₁₀ o con alcoxi C₁-C₁₀, cicloalquilo según se define en la reivindicación 1 sustituido con alquilcarbonilo C₁-C₁₀, o un grupo heterocíclico sustituido con alcoxi C₁-C₁₀, o con arilo, R³ es hidroxilo, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es ciclopropilmetilo, o una sal farmacéuticamente aceptada, o un solvato del mismo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que el compuesto es:

10



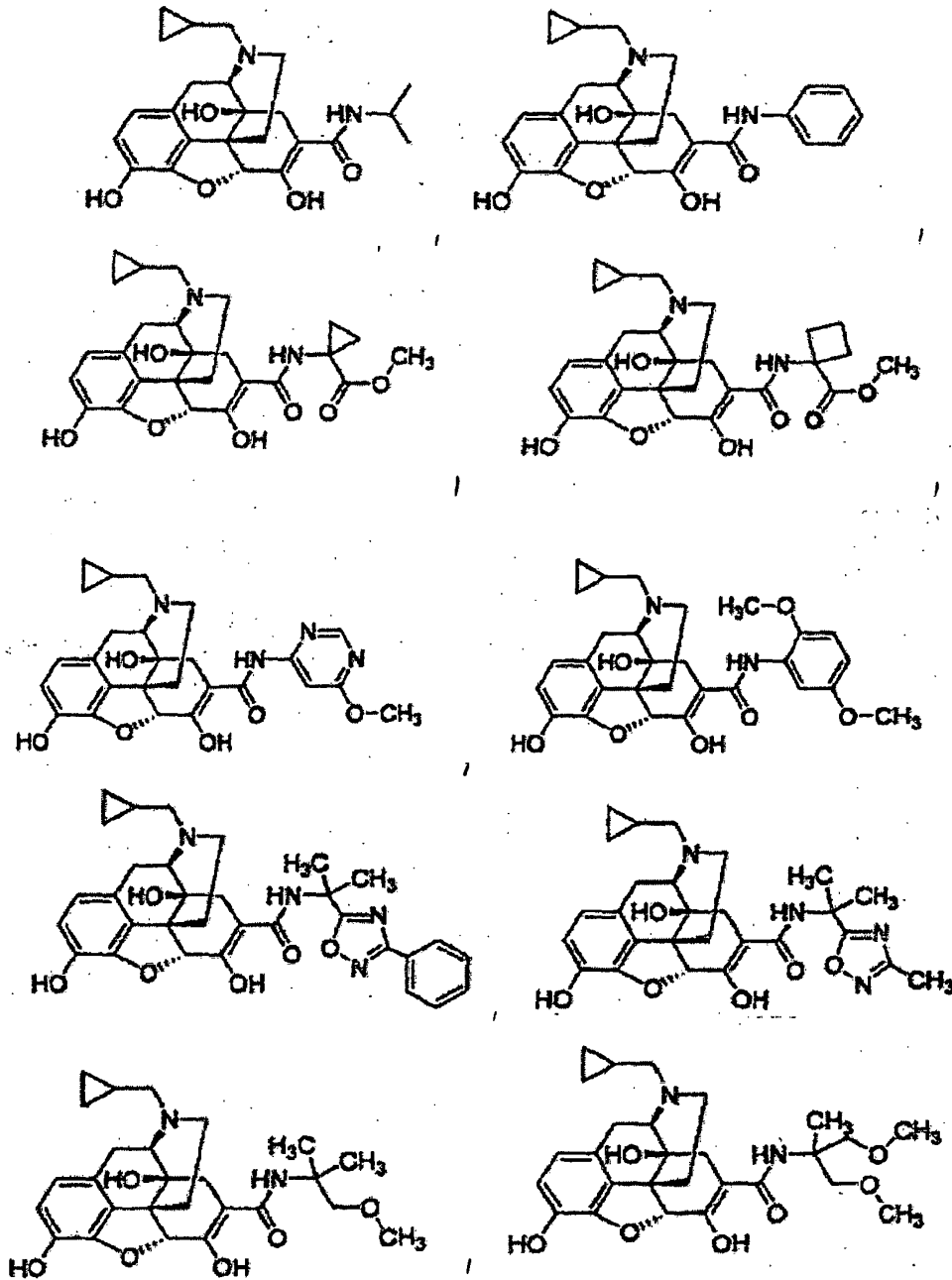
15



5

o una sal farmacéuticamente acepTabla, o un solvato del mismo.

10 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que el compuesto es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

8. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10

9. Composición que presenta una actividad antagonista de receptor de opioide que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

15

10. Composición para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento, que contiene un compuesto según cualquiera de entre 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

11. Composición para el alivio y/o la prevención de un efecto secundario inducido por un compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide, que contiene el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- 5 12. Agente para el tratamiento y/o la prevención de un efecto secundario según la reivindicación 11, en el que el efecto secundario es emesis, vómitos y/o estreñimiento.
- 10 13. Composición para el tratamiento y/o la prevención según la reivindicación 11 ó 12, en la que el compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide es la morfina, la oxycodona, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.
- 15 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para la utilización en un método para el tratamiento y/o la prevención de la emesis, los vómitos y/o el estreñimiento.
- 20 15. Composición analgésica que contiene un compuesto que presenta una actividad agonista de receptor de opioide y una cantidad eficaz de compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para el alivio y/o la prevención de un efecto secundario inducido mediante la administración del compuesto que presenta actividad agonista de receptor de opioide.