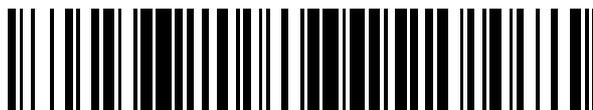


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 990**

51 Int. Cl.:

C07D 295/096 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2010 E 10846785 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2539706**

54 Título: **Antagonistas de receptores opioides de arilpiperazina**

30 Prioridad:

24.02.2010 US 307534 P

23.03.2010 US 316423 P

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

16.04.2015

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (100.0%)
3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US**

72 Inventor/es:

**CARROLL, FRANK IVY;
CUEVA, JUAN PABLO;
THOMAS, JAMES B.;
MASCARELLA, S. WAYNE y
RUNYON, SCOTT P.**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 533 990 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

Antagonistas de receptores opioides de arilpiperazina.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de 4-arilpiperazina. Estos compuestos funcionan como antagonistas de receptores opioides, y se pueden usar para tratar una variedad de enfermedades.

DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

Los receptores opioides μ , δ , κ , y el receptor de tipo opioide ORL-1 pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que tienen siete dominios transmembranales helicoidales en su arquitectura.¹ La mayoría de los esfuerzos de investigación centrados en este grupo de proteínas se han dirigido hacia el receptor μ , puesto que media las acciones tanto de los analgésicos opiáceos como opioides tales como la morfina y fentanilo, respectivamente.² Sin embargo, a lo largo de los años ha quedado cada vez más claro que toda la familia de proteínas está implicada activamente en procesos biológicos en un hospedante.² Además, la llegada de antagonistas selectivos ha demostrado que existen oportunidades farmacoterapéuticas mediante la modulación tanto negativa como positiva de esta familia de receptores.³⁻⁸

El sistema de receptores opioides se ha estudiado extensamente, y se han sintetizado miles de compuestos y se han evaluado mediante ensayos de unión in vitro y funcionales, así como mediante modelos animales.² Una parte integrante del esfuerzo para caracterizar el sistema de receptores opioides ha sido el descubrimiento de antagonistas puros, potentes. La naloxona (**1a**) y la naltrexona (**1b**), ambos antagonistas competitivos en los receptores opioides μ , δ , κ ,⁹ se han usado extensamente como herramientas farmacológicas para identificar y caracterizar sistemas opioides (véase la figura 1 para las estructuras). Adicionalmente, la naloxona está aprobada para el tratamiento de la sobredosis de heroína y para invertir la depresión respiratoria producida por la morfina.⁹ La naltrexona se usa para tratar el abuso de heroína y alcoholismo.

En 1978, Zimmerman y colaboradores describieron el descubrimiento de una serie estructuralmente única de antagonistas puros de receptores opioides basados en análogos N-sustituidos de 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (**2a**, LY272922).¹⁰ A diferencia de la naloxona (**1a**) y naltrexona (**1b**) donde la actividad antagonista depende del sustituyente N-alilo o N-ciclopropilmetilo, todas las *trans*-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas (**2**) incluyendo el análogo N-metilo **2b** son antagonistas puros de receptores opioides.¹⁰⁻¹⁴ Algunos de los análogos más interesantes incluyen alvimopan (**3**), que es un fármaco aprobado por la FDA para el trastorno de motilidad GI,¹⁵ LY255,582 (**2d**),^{13,16} que se desarrolló para tratar la obesidad, y el antagonista de receptor opioide κ selectivo JDtic (**4**),^{6-8,17} que muestra actividad en modelos de rata de depresión,¹⁸ ansiedad,¹⁹ y recaída en cocaína inducida por el estrés.¹⁸ JDtic parece que es un producto terapéutico prometedor.

Komoto y col. describieron estructuras de tipo **6a-f** en un artículo titulado "New μ -Opioid Receptor Agonists with Piperazine Moiety". No describen que los compuestos tienen eficacia de antagonistas de receptores opioides.²⁰ Los compuestos se sintetizan por una ruta similar a la usada para preparar compuestos **5a-j**. Actualmente, la clase de opioides, representada por la naloxona (**1a**), naltrexona (**1b**), y las 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas, representadas por alvimopan, LY255,582, y JDtic, son las únicas dos clases de antagonistas de receptores opioides puros no peptídicos conocidas. El descubrimiento de que los 3-[4-(piperazina sustituida-il)]fenoles (**5**), como se describen en el presente documento, son antagonistas de receptores opioides puros añade un tercer ejemplo de esta clase importante de compuestos.

Los estudios con antagonistas de opioides κ selectivos han mostrado que este sistema está íntimamente implicado en procesos cerebrales que se refieren al estrés, miedo y ansiedad, así como al comportamiento de búsqueda de recompensa. Los estudios han mostrado que JDtic (**4**) y nor-BNI otro antagonista de opioide κ selectivo, reducen el miedo y las respuestas inducidas por estrés de forma dependiente de la dosis en múltiples paradigmas de comportamiento con roedores (inmovilidad en el ensayo de nado forzado,^{18,21} reducción del comportamiento de exploración en el laberinto elevado en cruz y el sobresalto potenciado por el miedo).¹⁹ Además, los antagonistas de κ selectivos han mostrado que reducen el restablecimiento de la autoadministración de cocaína inducida por el estrés en ratas,¹⁸ bloquean la potenciación inducida por el estrés del condicionamiento de preferencia de lugar de la cocaína,²²⁻²⁴ disminuyen la autoadministración de etanol inducida por dependencia,²⁵ disminuyen la ingesta de

comida inducida por privación en ratas,²⁶ y previenen la inhibición prepulso mediada por U50.488.²⁷ Estas observaciones relacionadas con las consecuencias conductuales del bloqueo de receptores en varios ensayos con animales sugieren que los antagonistas de κ serán útiles para tratar la ansiedad, depresión, esquizofrenia, adicción y trastornos de alimentación.

5

Se ha encontrado que antagonistas de receptores opioides no selectivos previamente descritos, tales como LY255582 aumentan el consumo de energía metabólica y reducen el peso en ratas obesas mientras que mantienen la masa muscular. Estas descripciones sugieren que los antagonistas de receptores opioides pueden ser útiles para prevenir, tratar y/o mejorar el efecto de la obesidad. Eli Lilly and Company ha desarrollado una nueva clase de

10 antagonistas de receptores opioides que interactúan con los receptores μ , δ y κ (denominados no selectivos) como potenciales farmacoterapias para tratar la obesidad y enfermedades relacionadas.^{28,29} Las patentes de Lilly sugieren que dichos compuestos serán útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad y enfermedades relacionadas incluyendo trastornos de alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión, ansiedad, ataque epiléptico, hipertensión, 15 hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, toxicomanías, sobredosis de fármacos, trastornos conductuales compulsivos (tal como lamerse la pata en perros) y comportamientos adictivos tales como, por ejemplo, juego y alcoholismo.

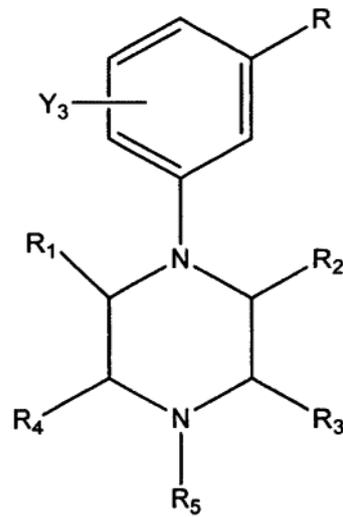
20 RESUMEN DE LA INVENCION

Las piperazinas sustituidas con arilo (5) son una nueva clase de antagonistas de receptores opioides (véase la sección de ejemplos más adelante para las estructuras representativas). De forma similar a las 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas, incluso el análogo sustituido con N-metilo 5f, es un antagonista de opioide 25 puro. El cambio del N-sustituyente por un grupo N-fenilpropilo da **5b**, que tiene valores de K_e de 0,88, 13,4, y 4,09 nM en los receptores opioides μ , δ y κ , que son similares a los valores de K_e de la N-fenilpropil-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina **2c** (RTI-5989-264). El análogo de tipo JD_{Tic} de esta clase **5j** tiene valores de K_e de 22, 274, y 2,7 nM en los receptores opioides μ , δ y κ , respectivamente (véase la tabla 1). Todos los compuestos de esta clase sintetizados hasta ahora son antagonistas de receptores opioides relativamente no selectivos. Por lo tanto, sus 30 propiedades de receptores opioides son más como las de la naloxona (**1a**), naltrexona (**1b**), y las 3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas N-sustituidas originalmente descritas.¹³

Por lo tanto, la presente invención se dirige a antagonistas de receptores opioides de piperazina sustituida con arilo representados por una de las siguientes fórmulas:

35

1) fórmula (I):



(I)

en la que

R es OH, OCH₃ o OCF₃;

5 Y₃ es hidrógeno;

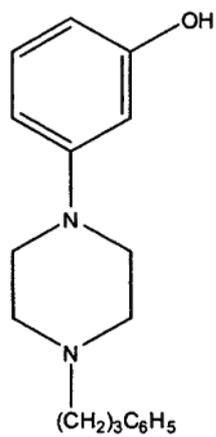
R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, en los que al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es metilo;

R₅ es alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_n-fenilo;

n es 1, 2 o 3;

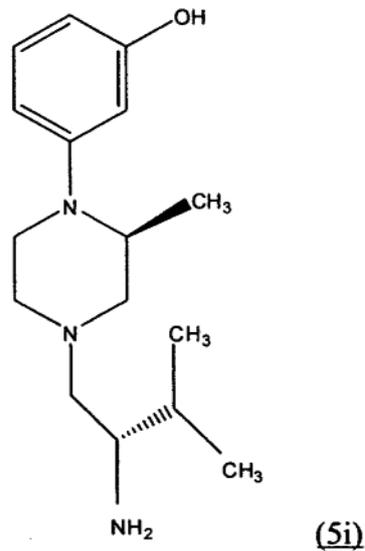
10

2) fórmula (5a):

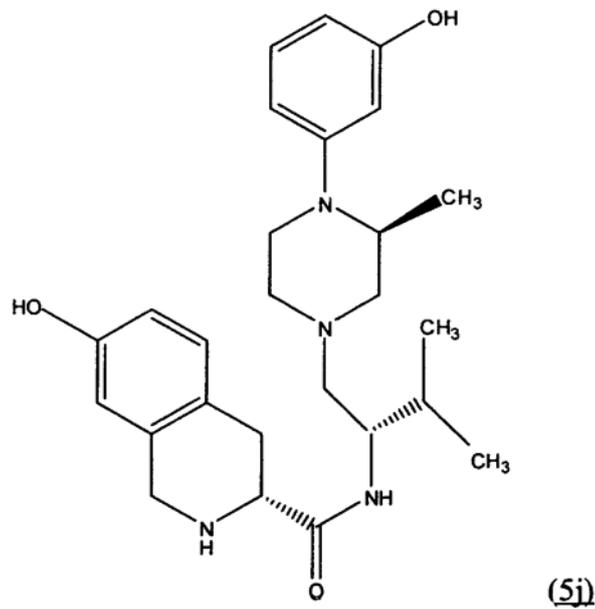


(5a)

15 3) fórmula (5i):



y
4) fórmula (5j):
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden los antagonistas de receptores opioides descritos antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también describe un procedimiento de antagonismo de receptores opioides, que comprende administrar una cantidad eficaz del antagonista de receptor opioide descrito antes a un sujeto que lo necesite.

15

La presente invención también describe un procedimiento para tratar la drogadicción, toxicomanía, depresión, ansiedad, esquizofrenia, obesidad y trastornos de alimentación, que comprende administrar una cantidad eficaz del antagonista de receptor opioide descrito antes a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también describe un procedimiento para tratar el alcoholismo, adicción a nicotina, adicción a cocaína y adicción a metanfetamina, que comprende administrar una cantidad eficaz del antagonista de receptor opioide descrito antes a un sujeto que lo necesite.

- 5 La presente invención también describe un procedimiento para tratar la diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, ataques epilépticos, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, toxicomanías, sobredosis de fármacos, trastornos conductuales compulsivos y comportamientos adictivos, que comprende administrar una cantidad eficaz
- 10 del antagonista de receptor opioide descrito antes a un sujeto que lo necesite.

Se obtendrá una apreciación más completa de la invención y muchas ventajas relacionadas de la misma, cuando estas se entiendan mejor por referencia a las siguientes figuras junto con la siguiente descripción detallada.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: estructura química de los compuestos 1-6.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 20 Se proporciona una amplia descripción de la invención en la sección anterior de resumen.

En una realización particular de la invención:

- 25 R es OH.

En otra realización de la invención, R² es metilo.

En otra realización de la invención, R₅ es alquilo C₁₋₄.

- 30 En otra realización de la invención, R₅ es -(CH₂)_n-fenilo.

En otra realización de la invención, R es OH, R₁, R₃ y es (S)CH₃ o (R)CH₃ y R₅ es -(CH₂)₃-fenilo.

- 35 En otra realización de la invención, R es OH, R₁ y R₂ son (Z)CH₃, R₃ y R₄ son H y R₅ es -(CH₂)₃-fenilo.

En otra realización de la invención, R es OH, R₁ y R₃ son H, R₂ y R₄ son (S)CH₃ y R₅ es -(CH₂)₃-fenilo.

En otra realización de la invención, R es OH, R₁, R₃ y R₄ son H, R₂ es (S)CH₃ y R₅ es CH₃.

- 40 En otra realización de la invención, R es OH, R₁ y R₃ son H, uno de R₂ y R₄ es (S)CH₃ mientras que el otro de R₂ y R₄ es (R)CH₃ y R₅ es -(CH₂)₃-fenilo.

- 45 En una realización preferida, R₂ es metilo como se ha definido antes. Esta sustitución puede aumentar la eficacia opioide en un orden de magnitud. La quiralidad en el estereocentro resultante puede ser (R) o (S).

En otra realización preferida de la presente invención, los antagonistas de receptores opioides son como se describen en la siguiente sección de ejemplos.

- 50 La presente invención incluye todas y cada una de las combinaciones de diferentes grupos estructurales definidos antes, incluyendo las combinaciones no expuestas antes específicamente.

- Como se usa a lo largo de esta descripción, las expresiones "grupo alquilo" o "radical alquilo" abarca todos los isómeros estructurales de los mismos, tales como grupos y restos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Los
- 55 ejemplos representativos incluyen metilo, etilo y propilo.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable por protonación de las aminas con un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico,

acético, fumárico, tartárico y fórmico.

La selectividad del receptor opioide se puede determinar basándose en las afinidades de unión a los receptores indicados o su selectividad en ensayos funcionales de opioides.

5

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para unirse a receptores opioides. Dicha unión se puede llevar a cabo poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Por supuesto, dicho contacto preferiblemente se lleva a cabo en un medio acuoso, preferiblemente a una fuerza iónica, pH, etc. fisiológicamente relevantes. El antagonismo del receptor es el modo de acción preferido de los compuestos descritos en la presente memoria.

10

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar pacientes que tienen enfermedades que mejoran mediante la unión a receptores opioides o en cualquier tratamiento en donde se desee la supresión temporal del sistema de receptor opioide kappa. Dichas enfermedades incluyen adicción a opiáceos (tales como adicción a heroína), adicción a cocaína, nicotina o etanol. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como agentes citostáticos, como agentes antimigraña, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como viricidas, para tratar la diarrea, como antipsicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antitabaco, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensivos, para tratar y/o prevenir la parálisis resultante de isquemia por traumatismo, neuroprotección general contra el traumatismo isquémico, como adyuvantes para el tratamiento con factor de crecimiento nervioso de hiperalgia e injertos de nervios, como anti-diuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos, o para tratar la obesidad. Además, los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como un adyuvante de la L-dopa para el tratamiento de discinesia asociada con el tratamiento con L-dopa.

25

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar la adicción, tal como la adicción a la cocaína, alcohol, metanfetamina, nicotina, heroína y otras drogas de toxicomanías. Con respecto a la nicotina, los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de los efectos de la abstinencia de nicotina.

30

Los compuestos se pueden administrar en una cantidad eficaz por cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, intravenosa o intramuscular. Cuando se administran así, los compuestos de la invención se pueden combinar con cualquiera de los vehículos y aditivos farmacéuticos bien conocidos, que se usan habitualmente en dichas composiciones farmacéuticas. Para una discusión de las formas farmacéuticas, vehículos, aditivos, farmacodinámicas, etc., véase Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4ª edición, Vol. 18, 1996, pág. 480-590, incorporada en el presente documento por referencia. El paciente preferiblemente es un mamífero, siendo especialmente preferidos los pacientes humanos. Las cantidades eficaces son determinadas fácilmente por el experto en la técnica. Los estudios por los autores de la presente invención no muestran toxicidad ni letalidad para los presentes compuestos en cantidades de hasta 300 mg/kg en ratones.

40

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como una sola dosificación al día, o como múltiples dosificaciones al día. Cuando se administran como múltiples dosificaciones, las dosificaciones pueden ser dosis iguales o dosis de cantidad variable, basado en el tiempo entre las dosis (es decir, cuando haya un tiempo mayor entre dosis, tal como durante la noche cuando se duerme, la dosis administrada será mayor para permitir que el compuesto esté presente en la corriente sanguínea del paciente durante un periodo de tiempo más largo en niveles eficaces). Preferiblemente, el compuesto y las composiciones que contienen el compuesto se administran como una sola dosis o 2-4 dosis iguales al día.

45

50 Las composiciones adecuadas que contienen los presentes compuestos, comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua o vehículos sólidos farmacéuticos convencionales, y si se desea uno o más tampones y otros excipientes.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar, por ejemplo, por los esquemas mostrados en los siguientes ejemplos. Los expertos en la técnica apreciarán que la síntesis de los compuestos ilustrados se puede adaptar fácilmente para preparar otros compuestos dentro del alcance de la fórmula I.

55

EJEMPLOS

Habiendo descrito esta invención en general, se puede obtener una mayor comprensión por referencia a algunos ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento con fines de ilustración solo y no se pretende que sean limitantes salvo que se especifique lo contrario.

5 Química y biología

Los compuestos **5a-f** de la presente invención se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con la secuencia de reacciones mostrada en el esquema 1. Las piperazinas protegidas con *tert*-butoxicarbonilo de partida **7a-e** se prepararon por tratamiento de la piperazina adecuada con Boc₂O o Boc-ON usando condiciones estándar. Las piperazinas requeridas para **7a-d** estaban disponibles en el comercio. La piperazina necesaria para **7e** se sintetizó de acuerdo con procedimientos descritos.^{1,2} Las piperazinas protegidas con *tert*-butoxicarbonilo **7a-e** se acoplaron con 3-bromoanisol en condiciones catalizadas por paladio para dar los compuestos **8a-e**. El tratamiento de los compuestos **8a-e** con tribromuro de boro en cloruro de metileno a -78 °C produjo la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo y desmetilación del éter de metilo para dar los compuestos **9a-e**. La alquilación reductora de los compuestos **9a-e** usando 3-fenilpropionaldehído y triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano dio los compuestos **5a-e** deseados. La alquilación reductora del compuesto **9b** usando formaldehído y níquel Raney en una atmósfera de hidrógeno dio el compuesto **5f**.

Los compuestos **5g,h** se pueden sintetizar por las rutas mostradas en el esquema 2. El compuesto **10** se acopló con 3-bromoanisol en condiciones catalizadas con paladio para dar el compuesto **11**. El tratamiento del compuesto **11** con paladio sobre carbón en ácido acético acuoso a temperatura de reflujo eliminó el grupo protector *N*-alilo para dar el compuesto **12**. El tratamiento del compuesto **12** con tribromuro de boro en cloruro de metileno a -78 °C produjo la desmetilación del compuesto **12** para dar el fenol **13**. La alquilación reductora del compuesto **13** usando 3-fenilpropionaldehído y triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano dio el compuesto **5h**. El tratamiento del compuesto **10** con (Boc₂)O en cloruro de metileno que contiene trietilamina da la piperazina protegida con *N*-alilo, *N*-Boc **14**. El tratamiento del compuesto **14** con paladio sobre carbón en ácido acético acuoso a temperatura de reflujo eliminó selectivamente el grupo *N*-alilo para dar el compuesto **15**. El compuesto **15** se acopló con 3-bromoanisol en condiciones catalizadas por paladio para dar el compuesto **16**. El tratamiento del compuesto **16** con tribromuro de boro en cloruro de metileno a -78 °C produjo la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo y desmetilación del éter de metilo para dar el compuesto **17**. La alquilación reductora del compuesto **17** usando 3-fenilpropanalaldehído y triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano dio el compuesto **5g** deseado.

El esquema 3 resume la síntesis de los compuestos **5i** y **5j**. El compuesto **9b** se acopla con *N*-Boc-valina usando BOP para dar una amida que no se aísla sino que se reduce directamente al compuesto **5i** usando diborano en tetrahidrofurano. El acoplamiento del compuesto **5i** con 7-OH-Boc-D-Tic usando BOP en tetrahidrofurano seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno dio el compuesto **5j**.

Biología

Las mediciones del antagonismo del receptor opioide y de especificidad se obtuvieron por seguimiento de la capacidad de los compuestos de ensayo seleccionados de inhibir la estimulación de la unión de [³⁵S]GTPγS producida por los agonistas selectivos (D-Ala²,MePhe⁴,Gly-ol⁵)encefalina (DAMGO, receptor mu) ciclo[D-Pen²,D-Pen⁵]encefalina (DPDPE, delta) y 5,7,8-(-)-*N*-metil-*N*-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespíro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida (U69.593, kappa) en receptores humanos clonados (tabla 1).

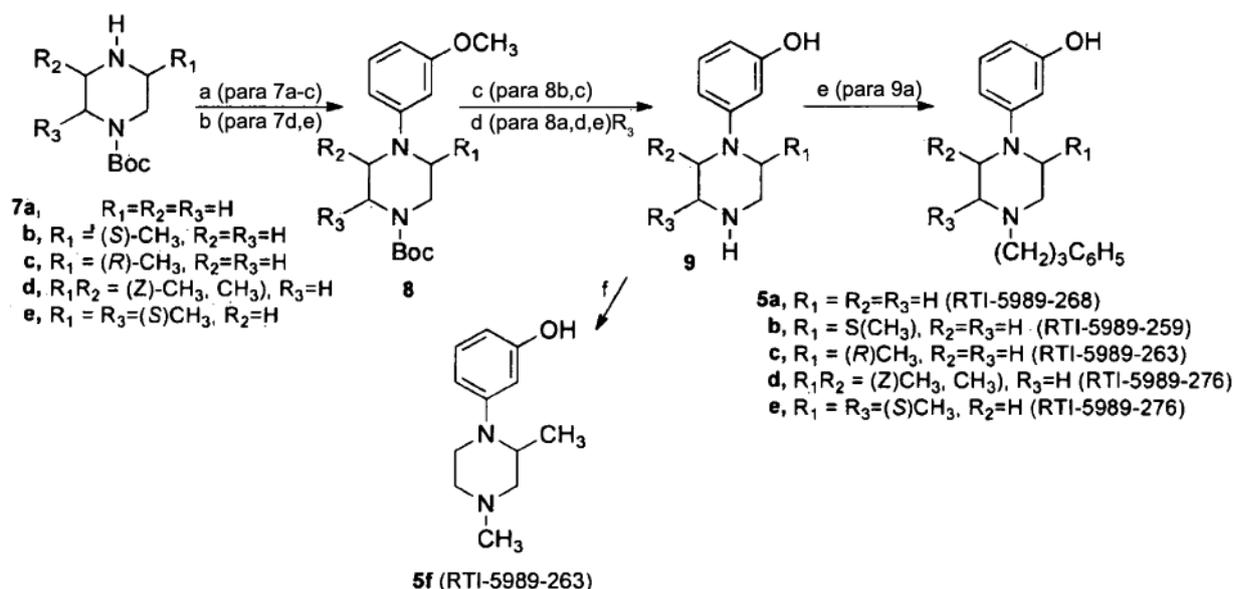
45

Resultados

Los compuestos **5a-j** muestran una alta eficacia (valores de K_c bajos) para el receptor opioide kappa en el ensayo funcional in vivo de [³⁵S]GTPγS, en particular, los compuestos **5b-e**, **5g** y **5j**. Los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas de receptores opioides kappa en un ensayo funcional in vitro. Algunos compuestos mostraron buena selectividad para los receptores opioides kappa con respecto a los mu y delta.

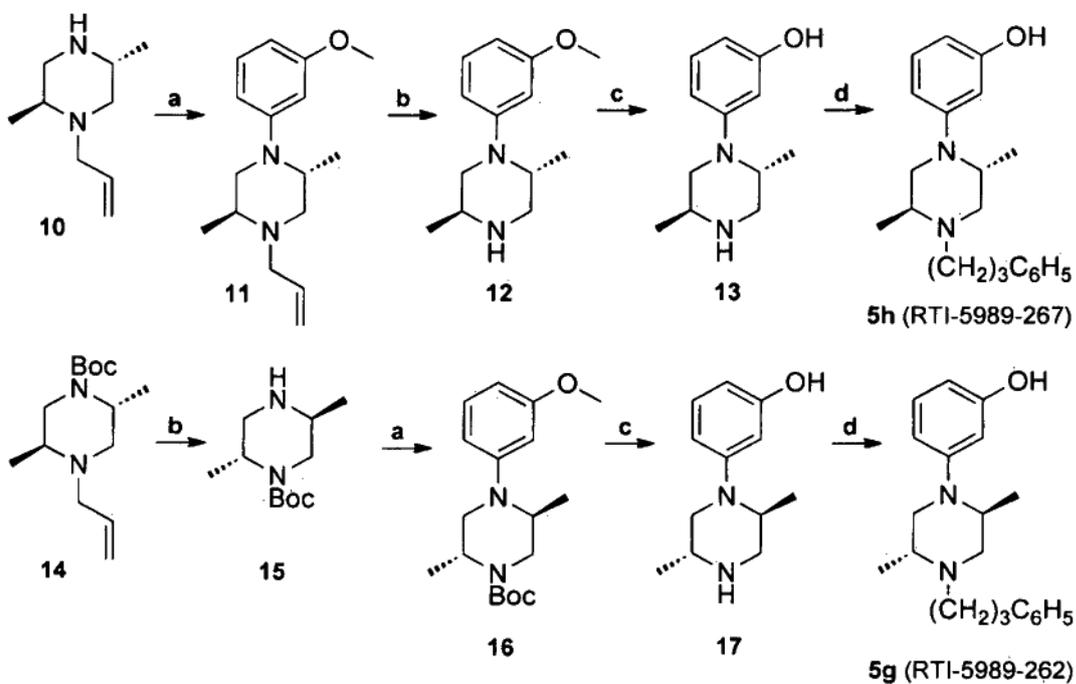
50

Esquema 1



Reactivos: (a) 3-bromoanisol, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, KOTu , tolueno, 100°C , 18 h; (b) $\text{KN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, 3-bromoanisol, 1,4-dioxano 100°C , 2 h; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 4 h; (d) HBr (48%) reflujo; (e) $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, Et_3N , DCE; (f) Ni 5 Raney, H_2CO , H_2 EtOH.

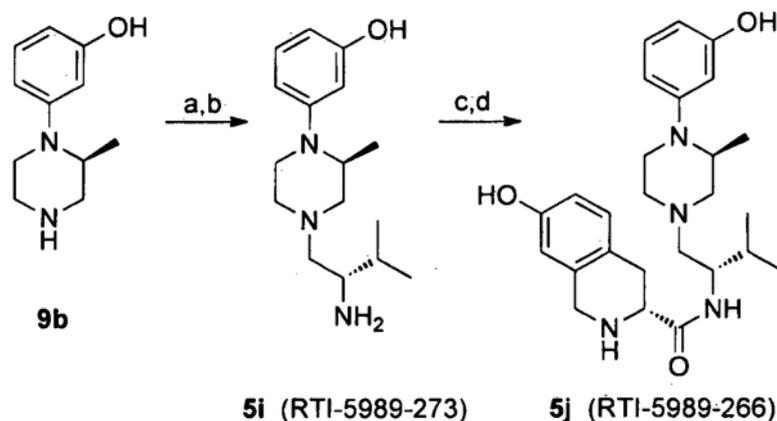
Esquema 2



10
 Reactivos: (a) 3-bromoanisol, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, KOTu , $\text{P}(\text{OtBu})_3$, tolueno, 110°C , recipiente sellado; (b) Pd/C , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, H_2O , reflujo; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; (d) $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, Et_3N , DCE.

Esquema 3

15



Reactivos: (a) N-Boc-valina, BOP, Et₃N, THF; (b) BH₃, THF después HCl conc.; (c) BOP 7-HO-Boc-D-Tic, Et₃N; (d) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂

5

Parte experimental

Procedimientos generales para preparar 3-[4-(piperazin (sustituida)-1-il)]fenoles (5a-e)

- 10 **a. Procedimiento de 3-metoxifenilación catalizada por paladio.** En un tubo sellable de paredes de vidrio gruesas, se disolvió 1 eq de piperazina **7a-c** en 20 ml de tolueno seco junto con 1,5 eq de 3-bromoanisol, 0,005 eq de Pd₂(dba)₃, 1,5 eq de KOtBu, y 0,01 eq de P(tBu)₃ como una solución 1 M en tolueno. El tubo se purgó con argón, se selló y se calentó a 110 °C durante 16 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente, se abrió, y el contenido se filtró a través de Celite. La solución filtrada se redujo a un quinto de su volumen por evaporación a presión reducida.
- 15 La solución restante se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexanos-EtOAc (5:1). Las fracciones combinadas que contenían el producto se sometieron a evaporación en rotavapor, y el aceite restante se secó con alto vacío.

- 20 **b. 3-Metoxifenilación sin metal de transición.** En un matraz de fondo redondo equipado con un refrigerante de reflujo, en una atmósfera de argón seca, se suspendieron 1,1 eq de KN(Si(CH₃)₃)₂ en 7 ml de 1,4-dioxano seco. Se añadió 1 eq. de las piperazinas **7d,e**, seguido de 1 eq de 3-bromoanisol. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se inactivo con H₂O (10 ml). Se añadió a la mezcla Et₂O (15 ml) y se agitó enérgicamente. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et₂O (10 ml). La solución orgánica junta se concentró por evaporación en rotavapor, y el residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con hexano-EtOAc (5:1). Las fracciones combinadas que contenían el producto se sometieron a evaporación en rotavapor, y el aceite restante se secó con alto vacío.
- 25

- 30 **c. Eliminación de los grupos protectores N-Boc y O-Me con BBr₃.** En una atmósfera protegida, se disolvió 1 eq de fenilpiperazina protegida con Boc **8** en CH₂Cl₂ (20 ml), y la solución se enfrió a -78 °C. En esta mezcla se introdujeron 4 eq de BBr₃ como una solución 1 M en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se calentó a 0 °C, y se agitó durante 2 h adicionales. En esta solución se añadió lentamente MeOH seco (20 ml), y la solución se agitó durante 5 min. Después se separaron los disolventes a presión reducida a 25 °C. El residuo se volvió a disolver en MeOH (20 ml), y los disolventes se volvieron a separar a presión reducida para dar un residuo que se recristalizó o se convirtió en la base libre y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto.
- 35

- 40 **d. Eliminación de los grupos protectores N-Boc y O-Me con HBr conc.** En un matraz de fondo redondo se disolvió el compuesto **8** en HBr concentrado y la solución calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. La separación de los disolventes por evaporación en rotavapor dio un residuo que después se disolvió en MeOH. Esta solución se agitó con exceso de NaHCO₃ durante 10 min y después se filtró. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto.

e. Alquilación reductora de 9a-e con 3-fenilpropanaldehído. En un matraz seco se disolvió 1 eq de las fenilpiperazinas **9a-e** disuelto en 1,2-dicloroetano (20 ml) junto con 1,5 eq de 3-fenilpropanaldehído y 1,5 eq de

Et₃N. La solución se enfrió a 0 °C y después se añadieron 1,5 eq de Na(OAc)₃BH. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, se dejó calentar a 25 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución concentrada de NaHCO₃ (20 ml) y se agitó enérgicamente. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó una vez con H₂O (5 ml) y una vez con salmuera (5 ml). La solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y los 5 disolventes se separaron a presión reducida para dar el producto que se purificó como se especifica.

1-terc-Butoxicarbonil-4-(3-metoxifenil)piperazina (8a). Se usó el procedimiento general **a.** usando 0,996 g (5,35 mmol) de Boc-piperazina **7a** disponible en el comercio, para obtener después de cromatografía 1,53 g (98%) de compuesto **8a** en forma de un sólido amarillento: p.f. 62-63 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,18 (t, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,46. (s, 10 1H), 6,45 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). ESIMS: m/z 293 (M+H⁺, 100).

(S)-4-(3-Metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8b). Se usó el procedimiento general **a.** usando 1,32 g (6,60 mmol) de Boc-piperazina **7b**⁴ para obtener después de cromatografía 1,19 g (59%) del compuesto **8b** en forma de un aceite amarillo con espectros idénticos a los del compuesto **8c**.

15

(R)-4-(3-Metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8c). Se usó el procedimiento general **a.** usando 1,00 g (5,00 mmol) de Boc-piperazina **7b**⁴ para obtener después de cromatografía 841 mg (55%) del compuesto **8c** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,43. (d, 1H), 4,37 (m ancho, 1H), 3,84, (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (d ancho, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,18 (m ancho, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,01 (d, 20 3H). ESIMS: m/z 425 (M+Na⁺, 100).

(Z)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(3-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazina (8d). Se usó el procedimiento general **b.** usando 588 mg (2,74 mmol) de Boc-piperazina **7d** para obtener después de cromatografía 407 mg (46%) del compuesto **8d** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20 (t, 1H), 6,69 (m, 3H), 4,15 (m, 0,7H), 3,89 (m ancho, 1,3H), 25 3,79 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,48 (d, 9H), 1,20 (d, 2,1 H), 0,81 (d, 3,1H). ESIMS: m/z 321 (M+H⁺, 50).

(2S,5S)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina (8e). Se usó el procedimiento general **b.** usando 433 mg (2,02 mmol) de Boc-piperazina **7e** para obtener después de cromatografía 397 mg (65%) del compuesto **8e** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 4,15 30 (q, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,41 (q, 1H), 3,30 (dd, 1H), 2,97-2,90 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (d, 3H), 1,04 (d, 3H). ESIMS: m/z 321 (M+H⁺, 50).

(2S,5R)-1-terc-Butoxicarbonil-4-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina (16). Se usó el procedimiento general **a.** usando 1,04 g (3,79 mmol) de Boc-piperazina **15** para obtener después de cromatografía 288 mg (24%) del 35 compuesto **16** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,12 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,39 (b, 1H), 3,94 (m ancho, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,11 (d, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,25 (d, 3 H), 1,03 (d, 3 H). ESIMS: m/z 221 (M-Boc+H⁺, 95.); 321 (M+H⁺, 20).

(2R,5S)-1-Alil-4-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina (11). Se usó el procedimiento general **a.** usando 1,00 g (6,48 mmol) de alil-piperazina **10**⁵ para obtener después de cromatografía 715 mg (55% de rendimiento) del compuesto **11** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,19 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,26 (m, 2H), 3,13 (dd, 1H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,21 (dd, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,98 (d, 3H). ESIMS: m/z 261 (M+H⁺, 100).

45 **Dihidrobromuro de 3-piperazina-fenol (9a).** Se usó el procedimiento general **d.** usando 1,39 del compuesto **8a** y 20 ml de HBr conc. La recristalización en MeOH dio 1,05 (65%) del compuesto **9a** en forma de cristales de color rosa: p.f. >220 °C. RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 8,75 (s ancho, 2H), 7,29 (s ancho, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,45 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,50 (m, 2H). ESIMS: m/z 179 (M+H⁺, 100).

50 **Dihidrobromuro de (S)-3-(2-metilpiperazin-1-il)fenol (9b).** Se usó el procedimiento general **c.** usando 714 mg (2,44 mmol) del compuesto **8b** dando un sólido marrón que se trituró en MeOH frío y se recogió por filtración, 624 mg (76%): p.f. > 220 °C. Este compuesto tiene la misma información espectral que el compuesto **9c** (véase a continuación).

55 **Dihidrobromuro de (R)-3-(2-metilpiperazin-1-il)fenol (9c).** Se usó el procedimiento general **c.** usando 780 mg (2,54 mmol) del compuesto **8c** dando un sólido marrón que se trituró en MeOH frío y se recogió por filtración, 685 mg (76%): p.f. >220 °C. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,33 (q, 1H, ArH), 6,97 (d, 1H, ArH), 6,94 (s, 1H, ArH), 6,80 (d, 1H, ArH), 4,15 (m, 1H, NCH), 3,76 (m, 1H, NCH), 3,71 (d ancho, 2H, NCH), 3,49 (dd, 1H, NCH), 1,18 (d, 3H, CH₃). ESIMS: m/z

193 (M+H⁺, 100).

(Z)-3-(2,6-Dimetilpiperazin-1-il)fenol (9d). Se usó el procedimiento general **d.** usando 407 mg (1,27 mmol) del compuesto **8d** y 10 ml de HBr conc. La sal de dihidrobromuro se disolvió en MeOH, se agitó sobre 200 mg de NaHCO₃ durante 10 min, y se filtró. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con CMA80 para dar 180 mg (65%) del compuesto **9d** en forma de un sólido marrón: p.f. > 220 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,15 (t, 1H), 6,68 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,71 (dd, 2H, J = 12 Hz), 0,80 (d, 3H). ESIMS: m/z 207 (M+H⁺, 100).

(2S,5S)-3-(2,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenol (9e). Se usó el procedimiento general **d.** usando 397 mg (1,80 mmol) del compuesto **8e** y 10 ml de HBr conc. La sal de dihidrobromuro se disolvió en MeOH, se agitó sobre 200 mg de NaHCO₃ durante 10 min y después se filtró. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CMA80-CH₂Cl₂ (1:1) para dar 522 mg (29%) del compuesto **9e** en forma de un sólido gris: p.f. > 220 °C. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,10 (q, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,89-3,39 (m, 4H), 3,03 (dd, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,15 (d, 3H). ESIMS: m/z 207 (M+H⁺, 100).

Dihidrobromuro de 3-[(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]fenol (17). Se usó el procedimiento general **c.** usando 288 mg (0,90 mmol) del compuesto **16** dando un residuo de color carmesí que estaba puro por RMN (100%). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,44 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,25 (d, 3H). ESIMS: m/z 207 (M+H⁺, 100).

3-[(2R,5S)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenol (13). En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 715 mg (2,74 mmol) del compuesto **12** en 10 ml de CH₃COOH y 5 ml de H₂O. A esta mezcla se añadieron 50 mg de Pd sobre carbón al 10%, y la suspensión se calentó y agitó a reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió, se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Se añadieron al residuo 20 ml de NaHCO₃ conc. y esta mezcla se extrajo bien con EtOAc. Los extractos orgánicos juntos se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y los disolventes se separaron a presión reducida para dar 605 mg de un aceite naranja que era acetato de (2R,5S)-1-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazinio puro por RMN. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,21 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12-2,90 (m, 4H), 2,70 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,07 (d, 3H), 0,93 (d, 3H). ESIMS: m/z 221 (M+H⁺, 100). Se usó el procedimiento general **c.** usando 363 mg (1,65 mmol) de este aceite, dando un residuo que se disolvió en 5 ml de MeOH y se agitó sobre exceso de NaHCO₃. La mezcla se filtró y los disolventes se sometieron a evaporación en rotavapor para dar un residuo que se purificó por cromatografía dando 215 mg del compuesto **13** en forma de un sólido blanco (63% de rendimiento). Se encontró que la información espectral de este compuesto era idéntica a la del compuesto **17**.

Dihidrocloruro de 3-(4-fenilpropilpiperazin-1-il)fenol (5a). Se usó el procedimiento general **e.** con 250 mg (0,735 mmol) del compuesto **9a**. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con CMA80-CH₂Cl₂ (1:1). La base libre así recuperada se convirtió en la sal de dihidrocloruro disolviéndola en 2 ml de solución de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida. Los sólidos se suspendieron en EtOAc y se recogieron por filtración para dar 55 mg (20%) del compuesto **5a**·2HCl en forma de un polvo marrón: p.f. 194-201 °C (desc). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 7,09 (t, 1H), 6,52-6,38 (m, 3H), 3,81-3,76 (d ancho, 2H), 3,67-3,63 (d ancho, 2H), 3,29-3,18 (m, 4H), 3,09-3,00 (t ancho, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,13 (m, 2H). ESIMS: m/z 297 (M+H⁺, 100). Anal. calculado para C₁₉H₂₆Cl₂N₂O: C, 61,79; H, 7,10; N, 7,55. Encontrado: C, 61,72; H, 7,10; N, 7,38.

Dihidrocloruro de (S)-3-(2-metil-4-fenilpropilpiperazin-1-il)fenol (5b). Se usó el procedimiento general **e.** usando 247 mg (0,886 mmol) del compuesto **9b**. La sal de dihidrocloruro se hizo disolviendo el producto bruto en 5 ml de una solución de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida. Esta sal se recristalizó en EtOH-EtOAc para dar 126 mg (37%) del compuesto **5b**·2HCl en forma de un polvo blanco: p.f. >220 °C. [α] = +2,17 (c 0,46, CH₃OH). La información espectral obtenida para este compuesto era idéntica a la obtenida para el compuesto **5c** (véase más adelante). Anal. calculado para C₂₀H₂₈Cl₂N₂O: C, 62,66; H, 7,36; N, 7,31. Encontrado: C, 62,45; H, 7,53; N, 7,29.

Dihidrocloruro de (R)-3-(2-metil-4-fenilpropilpiperazin-1-il)fenol (5c). Se usó el procedimiento general **e.** usando 175 mg (0,886 mmol) del compuesto **9c**. La sal de dihidrocloruro se hizo disolviendo el producto en 5 ml de una solución de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida. Esta sal se recristalizó en EtOH-EtOAc para dar 55 mg (19%) del compuesto **5c**·HCl en forma de un polvo blanco: p.f. >220 °C; [α] -2,17 (c 0,46, CH₃OH). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,40-7,27 (m, 9H), 3,95-3,70 (ancho, 2H), 3,70-3,50 (ancho, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,78 (t, 2H), 1,17 (d, 3H). ESIMS: m/z 311 (M+H⁺, 100). Anal. calculado para C₂₀H₂₈Cl₂N₂O: C, 62,66; H, 7,36;

N, 7,31. Encontrado: C, 62,15; H, 7,36; N, 7,02.

Dihidrocloruro de (Z)-3-(2,6-dimetil-4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)fenol (5d). Se usó el procedimiento general e. usando 65 mg (0,315 mmol) del compuesto **9d**. El producto bruto se sometió a TLC preparativa eluyendo con CMA80-CH₂Cl₂ (1:1) que proporcionó 20 mg (20%) del compuesto **5d** en forma de un residuo de color ámbar. El compuesto **5d**·2HCl se preparó disolviendo este material en 5 ml de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida: p.f. 210-212 °C. RMN ¹H (base libre en CDCl₃) δ 7,30-7,18 (m, 4H), 7,13 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,81 (dd, 2H), 2,66 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,41 (dd, 2H), 2,08 (dd, 2H, J = 9 Hz), 1,88 (m, 3H), 0,81 (d, 6H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 325 (M+H⁺; 100). Anal. calculado para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O·H₂O: C, 60,72; H, 7,76; N, 6,74. Encontrado: C, 61,10; H, 7,80; N, 6,63.

Dihidrocloruro de 3-[(2S,5S)-2,5-dimetil-4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il]fenol (5e). Se usó el procedimiento general e. usando 83 mg (0,225 mmol) del compuesto **9e**. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con CMA80-CH₂Cl₂ (1:1) que proporcionó un residuo de color ámbar. El dihidrocloruro se preparó disolviendo este residuo en 5 ml de HCl en EtOH 2 M y separando los disolventes a presión reducida. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH, y los cristales blancos del compuesto **5e**·2HCl se recogieron por filtración para proporcionar 8 mg (9%): p.f. >220 °C (desc). RMN ¹H (base libre en CDCl₃) δ 7,30-7,18 (m, 4H), 7,13 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,81 (dd, 2H), 2,66 (t, 2H, J = 9 Hz), 2,41 (dd, 2H), 2,08 (dd, 2H, J = 9 Hz), 1,88 (m, 3H), 0,81 (d, 6H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 325 (M+H⁺; 100). Anal. calculado para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O: C, 60,72; H, 7,76; N, 6,74. Encontrado: C, 61,01; H, 7,70; N, 6,80.

Dihidrocloruro de (S)-3-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenol (5f). A temperatura ambiente y en atmósfera de H₂, se agitaron 109 mg (0,567 mmol) de la piperazina **9b**, 0,5 ml de suspensión de níquel Raney, y formaldehído (0,5 ml al 37% en H₂O) en EtOH, durante 8 h en 15 ml de EtOH. La suspensión se filtró y los disolventes se evaporaron para dar un residuo bruto que se separó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CMA80-CH₂Cl₂ (1:1). Se separó el disolvente de las fracciones que contenían el producto por evaporación en rotavapor, se acidificaron con solución de HCl 2 M en EtOH, y se cristalizaron por adición de Et₂O y enfriamiento para dar el compuesto **5f**·2HCl: p.f. 179-183 °C; [α]_D +4,4° (c 0,18, MeOH). RMN ¹H (base libre en CDCl₃) δ 7,09 (t, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,34 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,06 (d, 3H). ESIMS: m/z 207 (M+1, 100). Anal. calculado para C₁₂H₂₀Cl₂N₂O: C, 51,62; H, 7,22, N, 10,03. Encontrado: C, 51,88; H, 7,51; N, 9,89.

Dihidrocloruro de 3-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)fenol (5g). Se usó el procedimiento general e. usando 175 mg (0,475 mmol) del compuesto **17**. La sal de dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto bruto en 5 ml de una solución de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida. La sal se trituró en EtOH-iPrOH, se recogió por filtración, y se secó a vacío para proporcionar 88 mg (47%) del compuesto **5g**·HCl puro en forma de un polvo blanco: p.f. 199 °C (desc.); [α]_D²⁵ -9,47 (c 0,57, MeOH). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,35-7,22 (m, 6H), 7,00-6,75 (m, 3H), 4,00-3,78 (m, 3H), 3,65-3,29 (m, 4H), 3,20 (dt, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,11 (d, 3H). ESIMS: m/z 325 (M+H⁺, 100). Anal. calculado para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O: C, 63,47; H, 7,61; N, 7,05. Encontrado: C, 63,47; H, 7,67; N, 6,89.

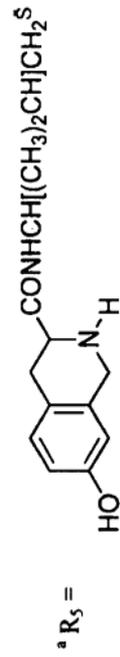
Dihidrocloruro de 3-((2R,5S)-2,5-dimetil-4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il)fenol (5h). Se usó el procedimiento general e. usando 47 mg (0,228 mmol) del compuesto **13**. La sal de dihidrocloruro se preparó disolviendo el producto bruto en 5 ml de una solución de HCl 2 M en EtOH y separando los disolventes a presión reducida. La sal bruta se trituró en EtOH-iPrOH, se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar 14 mg (15%) del compuesto **5h**·2HCl puro en forma de un polvo blanco con punto de fusión (199 °C desc.) y espectros idénticos a los descritos para el compuesto **5g**·2HCl: [α]_D²⁵ +9,5 (c 0,55, MeOH). Anal. calculado para C₂₁H₃₀Cl₂N₂O: C, 63,47; H, 7,61; N, 7,05. Encontrado: C, 63,31; H, 7,51; N, 7,29.

Trihidrocloruro de 3-((2S)-4-((2S)-2-amino-3-metilbutil)-2-metilpiperazin-1-il)fenol (5i). En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 570 mg (2,49 mmol) del compuesto **9b** en THF seco (30 ml) junto con 542 mg (2,49 mmol) de N-Boc-L-valina. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadieron 1,38 ml (9,97 mmol) de Et₃N seguido de 1,10 g (2,49 mmol) de BOP. El matraz se retiró del baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 h. La solución después se descargó sobre solución acuosa concentrada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo tres veces con 15 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos juntos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y la solución se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 415 mg (42%) de la amida intermedia. Esta amida se disolvió en 20 ml de THF, y se añadieron 3,18 ml (3,18 mmol) de una solución de BH₃·THF 1 M. La solución se agitó a temperatura de reflujo durante la noche, se enfrió a t.a. y se inactivó con 5 ml de H₂O. Se añadieron a esta solución 10 ml de HCl concentrado y la mezcla se agitó durante 1 h y

- se añadieron 20 ml de agua. Después se añadió NaHCO₃ sólido para ajustar la solución a un pH de 8. La mezcla se extrajo tres veces con 5 ml de CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, y se secó (MgSO₄). La evaporación en rotavapor de la solución proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CMA80-hexanos-EtOAc (6:2:1) para dar 241 mg (82%) del compuesto **5i** en forma de un sólido blanco. Se preparó una muestra analítica de la sal de trihidrocloruro **5i**·3HCl por recristalización en EtOAc-hexanos: p.f. 210-212 °C; [α]_D²⁵ +48,8° (c 0,1, MeOH). RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,46-7,40 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 2,95 (m, 3H), 2,00 (m, 1H) 1,23-1,03 (m, 9H). ESIMS: m/z 278 (M+H⁺, 100). Anal. calculado para C₁₆H₃₀Cl₃N₃O·H₂O: C, 47,47; H, 7,97; N, 10,38. Encontrado: C, 47,02; H, 7,96; N, 10,03.
- 10 **Trihidrocloruro de (3R)-7-hidroxi-N-[(1S)-1-[(3S)-4-(3-hidroxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-2-metilpropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (5j)**. En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 120 mg (0,432 mmol) del compuesto **5i** y 133 mg (0,454 mmol) de 7-OH-Boc-D-Tic en THF seco (15 ml), y la solución se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadieron 0,06 ml de Et₃N seguido de 201 mg (0,454 mmol) de BOP. La solución se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h, y después se añadió a una solución concentrada de NaHCO₃ enfriada con hielo. La mezcla se extrajo tres veces con 5 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos juntos se lavaron una vez con solución concentrada de NaHCO₃, una vez con salmuera, y se secaron (MgSO₄). Los filtrados se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y 3 ml de CF₃CO₂H y se agitó durante la noche. Los disolventes se redujeron a presión reducida para dar un residuo que se agitó con 10 ml de solución concentrada de NaHCO₃ y 10 ml de EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con 3 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos juntos se lavaron una vez con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con CMA80-EtOAc-hexanos (2:1:1) para dar un residuo que se disolvió en 3 ml de una solución de HCl 2 M en EtOH. El disolvente se separó a presión reducida para dar un sólido que se trituró en MeOH para dar 61 mg (31%) del compuesto **5j**·3HCl: p.f. >220 °C (desc.); [α] +67,6 (c 0,21, CH₃OH). RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,75 (d, 1H), 7,38 (ancho, 1H), 7,10 (ancho+d, 3H), 6,92 (ancho, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,44-4,33 (m, 6H), 3,91-3,67 (m, 3H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H) 1,92 (m, 1H), 1,18 (ancho, 3H), 1,05 (t, 6H). ESIMS: m/z 453 (M+H⁺, 100). Anal. calculado para C₂₆H₃₉Cl₃N₄O₃·3H₂O: C, 50,69; H, 7,36; N, 9,09. Encontrado: C, 50,66; H, 7,09; N, 8,95.

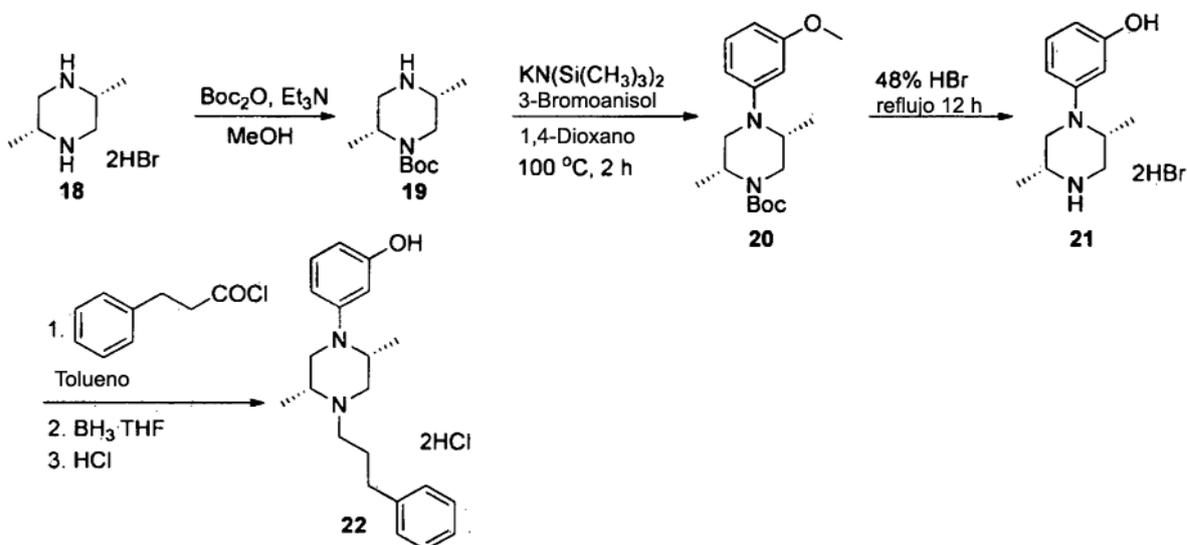
Tabla 1. Comparación de la inhibición de la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por agonistas en receptores opioides μ, δ y κ humanos clonados para los compuestos

Compuesto	Estructura	A					B					
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	μ, DAMGO K _e (nM)	δ, DPDPE K _e (nM)	κ, U69.593 K _e (nM)	μ/K	δ/K
norBNI								26 ± 7	29 ± 8	0,05 ± 0,02	520	580
JDTic							25,1 ± 3,5	76,4 ± 2,7	0,02 ± 0,01	1255	3830	
2b							29 ± 3	680 ± 240	155 ± 24			
2c							0,10 ± 0,02	0,90 ± 0,3	0,88 ± 0,20			
5a							8,5 ± 1,4	34 ± 6	15 ± 3			
5b							0,88 ± 0,03	13,4 ± 4,2	4,09 ± 0,79			
5c							1,0 ± 0,2	7,0 ± 2	1,5 ± 0,4			
5d							3	4300	3			
5e							--		7 ± 0,3			
5f							508 ± 26	NE	193 ± 19			
5g							6,1 ± 1,7	55 ± 3	4,2 ± 0,8			
5h							18 ± 4	179 ± 68	26 ± 7			
5i							2	55	10			
5j							22 ± 4	274 ± 48	2,7 ± 0,1			



Ejemplos adicionales

A. Compuesto 22 y compuestos intermedios:



5

(2R,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonil-2,5-dimetilpiperazina (19). Una solución de 1,43 g (5,19 mmol) de dihidrobromuro de (2R,5R)- 2,5-dimetil-piperazina **18**¹ se disolvió en 30 ml de MeOH junto con 262 mg (2,59 mmol) de Et₃N. A esta solución se añadieron 565 mg (2,59 mmol) de Boc₂O y la solución se agitó durante la noche. La solución se sometió a evaporación en rotavapor y se añadieron 20 ml de CH₂Cl₂ y 20 ml de NaHCO₃ conc. La mezcla se agitó bien y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo dos veces con solución concentrada de NaHCO₃ y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se separaron los disolventes. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CMA80:CH₂Cl₂ 2:1 para dar 497 mg (84%) del compuesto 19 puro en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,28-4,02 (d ancho, 1H); 3,90-3,63 (dd ancho, 1H); 2,99-2,94 (dd, 1H); 2,81-2,75 (d, 1H); 2,71-2,62 (m, 1H); 2,53-2,49 (d, 6H); 1,25 (d, 3H); 1,06 (d, 3H). ESIMS: m/z 215 (M+H⁺, 100).

(2R,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonil-4-(3-metoxifenil)-2,5-dimetilpiperazina (20). Se usó el procedimiento general b. usando 546 mg (2,55 mmol) de Boc-piperazina **19g** para obtener después de cromatografía 515 mg (63%) del compuesto **20** en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,17 (t, 1H, J = 9 Hz); 6,52 (d, 1H); 6,47-6,45 (m, 1H); 4,15 (q, 1H, J = 6 Hz); 4,03-3,98 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,30 (dd, 1H, J_a = 6 Hz, J_b = 12 Hz); 2,97-2,90 (dd, 1H, J_a = 6 Hz J_b = 12 Hz); 2,84 (dd, 1H J_a = 12 Hz, J_b = 3 Hz); 1,45 (s, 9H); 1,32 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,04 (d, 3H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 321 (M+H⁺, 50).

(2R,5R)-3-(2,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenol (21). Se usó el procedimiento general d. usando 515 mg (1,61 mmol) del compuesto 20 y 10 ml de HBr conc. La sal de dihidrobromuro se disolvió en MeOH, se agitó sobre 200 mg de NaHCO₃ durante 10 minutos y después se filtró. La solución se concentró a presión reducida y se cristalizó en MeOH/Et₂O para dar 407 mg (69%) del compuesto **21e** en forma de un sólido blanco: p.f. > 220 °C. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,10 (q, 1H); 6,52 (m, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,41 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,89-3,39 (m, 4H); 3,03 (dd, 2H); 1,45 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,15 (d, 3H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 207 (M+H⁺, 100).

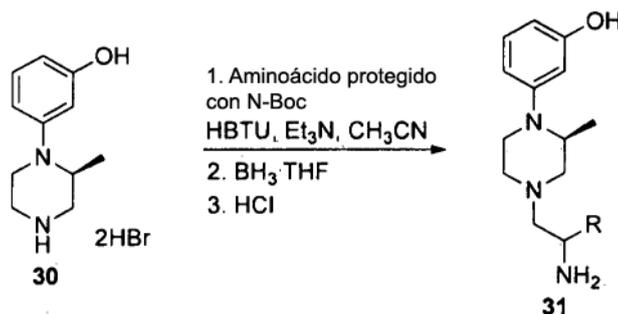
Dihidrocloruro de 3-[(2R,5R)-2,5-dimetil-4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il]fenol (22). Se usó el procedimiento general f. usando 300 mg (0,225 mmol) del compuesto **21**. El dihidrocloruro se preparó por adición de una solución de HCl 2 M en EtOH y se evaporó en el rotavapor. La sal de HCl bruta se recristalizó en EtOH/Et₂O para proporcionar 260 mg (80%) del compuesto **22** en forma de un sólido cristalino blanco. P.f.>220 °C (desc.). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,26-7,19 (m, 4H); 7,07 (m, 1H); 6,62 (m, 1H); 6,45 (d, 1H, J = 9 Hz); 6,37-6,33 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 3,58-3,30 (m, 4H); 3,22-3,03 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, J = 5 Hz); 2,20-2,01 (m, 2H); 1,50 (d, 1H, J = 6 Hz); 1,42 (d, 2H, J = 6 Hz); 1,14 (d, 2H, J = 6 Hz); 0,97 (d, 1H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 325 (M+H⁺, 100). [α]_D²⁵ -12,3° (c 1, MeOH).

C. Procedimiento para la síntesis de N-alkilamino-1-(3-hidroxifenil)-2-(S)-metilpiperazinas

40

Síntesis de (S)-3-(2-metilpiperazin-1-il)fenoles N-sustituídos 30 y 31

Los compuestos que llevan sustituyentes en 4-N se sintetizaron de una forma similar a los compuestos en las *trans*-3,4-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidinas descritas por Thomas et al⁴. El dihidrobromuro de (S)-3-(2-metilpiperazin-1-il)fenol se aciló usando una serie de aminoácidos y el reactivo de unión de péptidos HBTU. Sin purificación, las amidas resultantes se redujeron con BH₃.THF para dar los compuestos N-sustituídos 31.

**10 Procedimiento general:****Alquilación reductora usando aminoácidos protegidos con N-Boc**

Se disolvieron el dihidrobromuro de (S)-3-(2-metilpiperazin-1-il)fenol (100 mg, 0,282 mmol) y el aminoácido protegido con N-Boc (0,311 mmol) en 1,5 ml de CH₃CN y 0,12 ml (0,847 mmol) de Et₃N. A esta mezcla se añadió de una vez una solución de HBTU (118 mg, 0,311 mmol) en 2 ml de CH₃CN. La reacción se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 ml de CH₂Cl₂ seguido de 2 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó y la capa orgánica se separó y se lavó otra vez con 2 ml de solución concentrada de NaHCO₃. Los disolventes se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y la solución se evaporó en rotavapor y se puso a vacío para dar una espuma marrón. Este material se disolvió en 2 ml de THF seco y 2 ml de una solución 1 M de BH₃.THF y la solución se agitó durante 24 h. Se añadieron con cuidado 0,5 ml de HCl conc. y la mezcla se agitó durante 4 h, y se sometió a evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice.

3-[(2S)-4-[(2-Amino-etil)-2-metilpiperazin-1-il]fenol (31a) (no es parte de la invención). Se usó el procedimiento general usando Boc-Glicina (54 mg, 0,311 mmol). El residuo se cristalizó en MeOH/Et₂O para dar 25 mg del producto en forma de un sólido marrón: p.f. > 230 °C. RMN ¹H (CDOD): δ 7,40 (t, 1H, J = 6 Hz); 7,10 (m, 2H); 6,93 (d ancho, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,98-3,88 (t ancho, 1H); 3,75-3,68 (m, 1H); 3,60-3,50 (d ancho, 1H); 3,50-3,39 (d ancho, 1H); 3,15-3,01 (m, 2H); 1,36 (d, 3H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 236 (M+H⁺, 100).

3-[(2S)-4-[(2R)-2-Amino-propil]-2-metilpiperazin-1-il]fenol (31b) (no es parte de la invención). Se usó el procedimiento general usando Boc-D-Alanina (59 mg, 0,311 mmol). El residuo se cristalizó en MeOH/Et₂O para dar 55 mg del producto en forma de un sólido blanco: p.f. 210-215 °C. RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,44 (t, 1H, J = 6 Hz); 7,16 (m, 2H); 6,98 (m, 1H); 4,16 (m ancho, 1H); 3,99 (t ancho, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,50-3,30 (m, 2H); 3,12-2,85 (m ancho, 3H); 1,36 (d, 3H, J = 6 Hz); 1,17 (d, 3H, J = 6 Hz). ESIMS: m/z 250 (M+H⁺, 100).

1. Tanatani, A.; Mio, M. J.; Moore, J. S., Chain Length-Dependent Affinity of Helical Foldamers for a Rodlike Guest. *Journal of the American Chemical Society* 2001, 123, (8), 1792-1793.
2. Ognyanov, V. I.; Balan, C.; Bannon, A. W.; Bo, Y.; Dominguez, C.; Fotsch, C.; Gore, V. K.; Klionsky, L.; Ma, V. V.; Qian, Y.-X.; Tamir, R.; Wang, X.; Xi, N.; Xu, S.; Zhu, D.; Gavva, N. R.; Treanor, J. J. S.; Norman, M. H., Design of Potent, Orally Available Antagonists of the Transient Receptor Potential Vanilloid 1. Structure-Activity Relationships of 2-Piperazin-1-yl-1H-benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49, (12), 3719-3742.
3. Smith, G. G.; Evans, R. C.; Baum, R., Neighboring residue effects: evidence for intramolecular assistance to racemization or epimerization of dipeptide residues. *Journal of the American Chemical Society* 1986, 108, (23), 7327-7332.
4. Thomas, J. B.; Fall, M. J.; Cooper, J. B.; Rothman, R. B.; Mascarella, S. W.; Xu, H.; Partilla, J. S.; Dersch, C. M.; McCullough, K. B.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F. I., Identification of an Opioid Kappa Receptor Subtype-Selective N-Substituent for (+)-(3R,4R)-Dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina. *Journal of Medicinal Chemistry* 1998, 41, (26), 5188-5197.

REFERENCIAS

- (1) Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghbir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M. *International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors.* *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567-592.
- (2) Aldrich, J. V.; Vigil-Cruz, S. C. *Narcotic Analgesics.* In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 6th ed.; Abraham, D. J., Ed. John Wiley & Sons: New York, NY, 2003; Vol. 6, Chapter 7, pp 329-481.
- (3) Husbands, S. M. *Kappa-opioid receptor ligands.* *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 1725-1741.
- (4) Prisinzano, T. E.; Tidgewell, K.; Harding, W. W. *Kappa opioids as potential treatments for stimulant dependence.* *AAPS J.* 2005, 7, E592-E599.
- (5) Metcalf, M. D.; Coop, A. *Kappa opioid antagonists: past successes and future prospects.* *AAPS J.* 2005, 7, E704-E722.
- (6) Carroll, F. I.; Thomas, J. B.; Dykstra, L. A.; Granger, A. L.; Allen, R. M.; Howard, J. L.; Pollard, G. T.; Aceto, M. D.; Harris, L. S. *Pharmacological properties of JDTC: A novel κ -opioid receptor antagonist.* *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 501, 111-119.
- (7) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Vinson, N. A.; Catanzaro, J. L.; Perretta, C. L.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. *Identification of (3R)-7-hydroxy-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-1-piperidinyl]methyl]-2-methylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarboxamide as a novel potent and selective opioid kappa receptor antagonist.* *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3127-3137.
- (8) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Rothman, R. B.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Vinson, N. A.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Lu, Y.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. *Identification of the first trans-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine derivative to possess highly potent and selective opioid kappa receptor antagonist activity.* *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2687-2690.
- (9) Kreek, M. J.; LaForge, K. S.; Butelman, E. *Pharmacotherapy of addictions.* *Nat. Rev. Drug Disco.*, 2002, 1, 710-726.
- (10) Zimmerman, D. M.; Nickander, R.; Horng, J. S.; Wong, D. T. *New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series.* *Nature* 1978, 275, 332-334.
- (11) Thomas, J. B.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Partilla, J. S.; Xu, H.; McCullough, K. B.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. *Investigation of the N-substituent conformation governing potency and m receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists.* *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1980-1990.
- (12) Zimmerman, D. M.; Leander, J. D.; Cantrell, B. E.; Reel, J. K.; Snoddy, J.; Mendelsohn, L. G.; Johnson, B. G.; Mitch, C. H. *Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine antagonists for m and κ opioid receptors.* *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2833-2841.
- (13) Mitch, C. H.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; Shaw, W. N.; Wong, D. T.; Cantrell, B. E.; Johnson, B. G.; Reel, J. K.; Snoddy, J. D.; Takemori, A. E.; Zimmerman, D. M. *3,4-Dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidines: Opioid antagonists with potent anorectant activity.* *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2842-2850.
- (14) Zimmerman, D. M.; Gidda, J. S.; Cantrell, B. E.; Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Leander, J. D. *Discovery of a potent, peripherally selective trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonist for the treatment of gastrointestinal motility disorders.* *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2262-2265.
- (15) Delaney, C. P.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. *Alvimopan.* *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7, 727-8.
- (16) Statnick, M. A.; Suter, T. M.; Gackenhaimer, S. L.; Emmerson, P. J.; Quimby, S. J.; Gehlert, D. R.; Wheeler, W. J.; Mitch, C. H. *Na⁺-dependent high affinity binding of [3H]LY515300, a 3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid receptor inverse agonist.* *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 482, 139-50.
- (17) Thomas, J. B.; Fall, M. J.; Cooper, J. B.; Rothman, R. B.; Mascarella, S. W.; Xu, H.; Partilla, J. S.; Dersch, C. M.; McCullough, K. B.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. *Identification of an opioid κ receptor subtype-selective N-substituent for (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine.* *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5188-5197.
- (18) Beardsley, P. M.; Howard, J. L.; Shelton, K. L.; Carroll, F. I. *Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JDTC, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats.* *Psychopharmacology (Berl)* 2005, 183, 118-126.
- (19) Knoll, A. T.; Meloni, E. G.; Thomas, J. B.; Carroll, F. I.; Carlezon, W. A., Jr. *Anxiolytic-Like Effects of κ -Opioid Receptor Antagonists in Models of Unlearned and Learned Fear in Rats.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323, 838-845.
- (20) Komoto, T.; Okada, T.; Sato, S.; Niino, Y.; Oka, T.; Sakamoto, T. *New mu-opioid receptor agonists with piperazine moiety.* *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 2001, 49, 1314-1320.
- (21) Mague, S. D.; Pliakas, A. M.; Todtenkopf, M. S.; Tomasiewicz, H. C.; Zhang, Y.; Stevens, W. C., Jr.; Jones, R. M.; Portoghese, P. S.; Carlezon, W. A., Jr. *Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the*

forced swim test in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305, 323-330.

(22) McLaughlin, J. P.; Marton-Popovici, M.; Chavkin, C. Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses. *J. Neurosci.* 2003, 23, 5674-5683.

(23) Redila, V. A.; Chavkin, C. Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system. *Psychopharmacology (Berl)* 2008, 200, 59-70.

(24) Carey, A. N.; Borozny, K.; Aldrich, J. V.; McLaughlin, J. P. Reinstatement of cocaine place-conditioning prevented by the peptide kappa-opioid receptor antagonist arodyn. *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 569, 84-89.

(25) Walker, B. M.; Koob, G. F. Pharmacological evidence for a motivational role of κ -opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology* 2007, 1-10.

10 (26) Bodnar, R. J.; Glass, M. J.; Ragnauth, A.; Cooper, M. L. General, mu and kappa opioid antagonists in the nucleus accumbens alter food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions. *Brain Res.* 1995, 700, 205-212.

(27) Bortolato, M.; Aru, G. N.; Frau, R.; Orru, M.; Fa, M.; Manunta, M.; Puddu, M.; Mereu, G.; Gessa, G. L. Kappa opioid receptor activation disrupts prepulse inhibition of the acoustic startle in rats. *Biol. Psychiatry* 2005, 57, 1550-1558.

(28) Benesh, D. R.; Blanco-Pillado, M.-J. Preparation of 4-(5-Aminomethyl)indole-1-ylmethyl)benzamide Derivatives as Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Obesity, *PCT Int. Appl. WO* 2005 90,303. 2005.

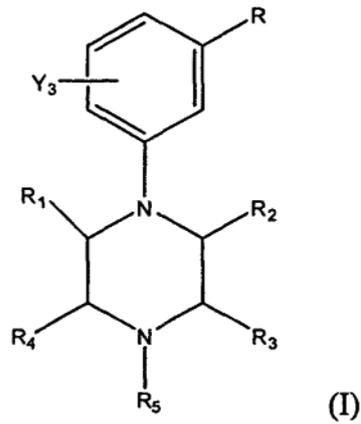
(29) McHardy, S.; Liras, S.; Guediche, S.; Coe, J. W. 4-Phenyl-piperidine Compounds and Their Use as Modulators of Opioid Receptors, *US Patent Application Publication No.* 204/0204453 A1. 2004.

20

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de receptor opioide representado por una de las siguientes fórmulas:

5 1) fórmula (I):



en la que:

10 R es OH, OCH₃ o OCF₃;

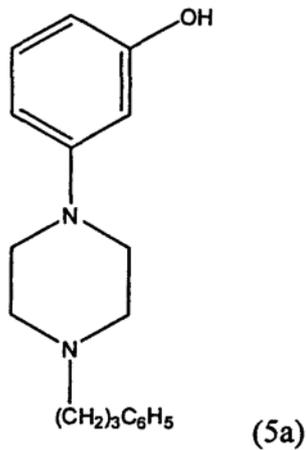
Y₃ es hidrógeno;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, en los que al menos uno de R₁, R₂, R₃ y R₄ es metilo;

R₅ es alquilo C₁₋₄ o -(CH₂)_n-fenilo;

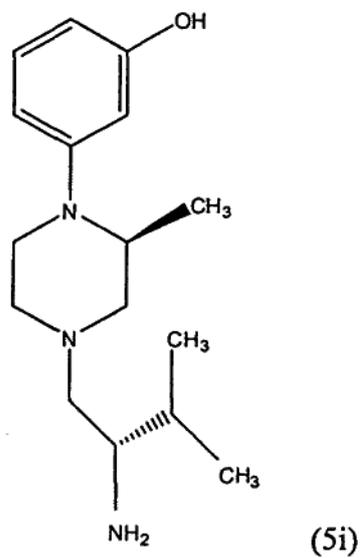
15 n es 1, 2 o 3;

2) fórmula (5a):

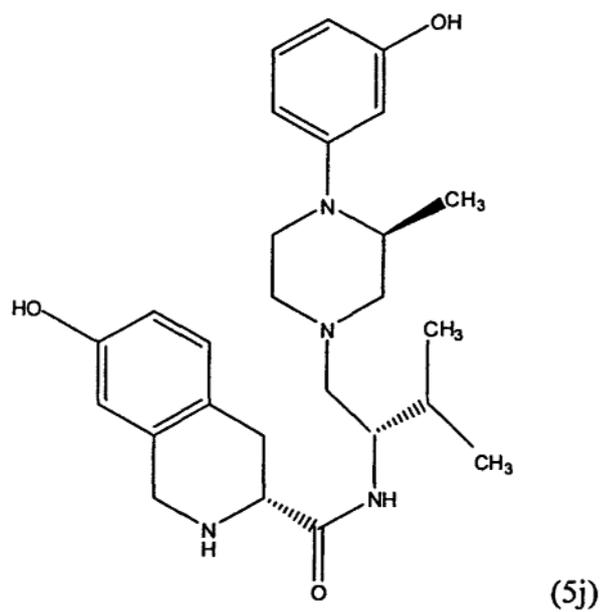


20

3) fórmula (5i):



y
4) fórmula (5j):
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH.

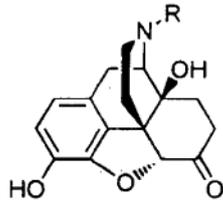
3. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es metilo.

15

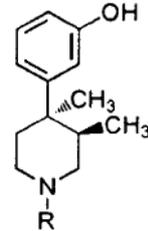
4. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ es alquilo C₁₋₄.

5. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es $-(CH_2)_n$ -fenilo.
6. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH, R_1 , R_3 y R_4 son H, R_2 es (S)CH₃ o (R)CH₃ y R_5 es $-(CH_2)_3$ -fenilo.
7. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH, R_1 y R_2 son (Z)CH₃, R_3 y R_4 son H y R_5 es $-(CH_2)_3$ -fenilo.
- 10 8. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH, R_1 y R_3 son H, R_2 y R_4 son (S)CH₃ y R_5 es $-(CH_2)_3$ -fenilo.
9. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH, R_1 , R_3 y R_4 son H, R_2 es (S)CH₃ y R_5 es CH₃.
- 15 10. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es OH, R_1 y R_3 son H, uno de R_2 y R_4 es (S)CH₃ mientras que el otro de R_2 y R_4 es (R)CH₃ y R_5 es $-(CH_2)_3$ -fenilo.
- 20 11. Una composición farmacéutica, que comprende el antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. El antagonista de receptor opioide de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la drogadicción, alcoholismo, adicción a nicotina, adicción a cocaína, adicción a metanfetamina, toxicomanía, depresión, ansiedad, esquizofrenia, obesidad y trastornos de alimentación, diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, ataques epilépticos, hipertensión, hemorragia cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos del sueño, aterosclerosis, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, abuso de sustancias, sobredosis de fármacos, trastornos conductuales compulsivos y trastornos adictivos.
- 30

Figura 1

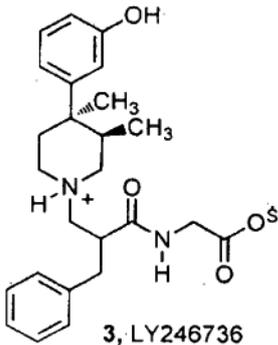


Naloxona (1a), R = CH₂CH=CH₂
 Naltrexona (1b), R = CH₂C₃H₅

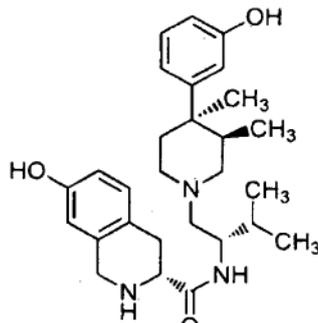


2a, R = H
 2b, R = CH₃
 2c, R = C₆H₅(CH₂)₃

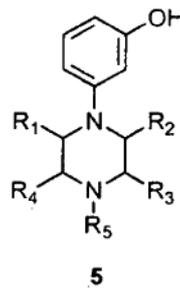
2d, R = (LY255,582)



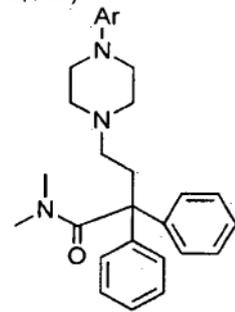
3, LY246736
 Alvimopan



4, JD1c



5



6a, Ar = 2-hidroxifenilo
 b, Ar = 3-hidroxifenilo
 c, Ar = 4-hidroxifenilo
 d, Ar = 2-metoxifenilo
 e, Ar = 3-metoxifenilo
 f, Ar = 4-metoxifenilo