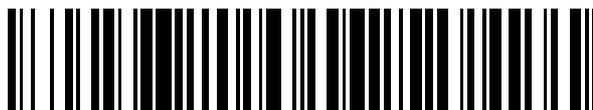


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 434**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 13173454 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2653465**

54 Título: **Moduladores de receptores opioides**

30 Prioridad:

15.03.2004 US 553342 P

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

09.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 596 434 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).

Moduladores de receptores opioidesCAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

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

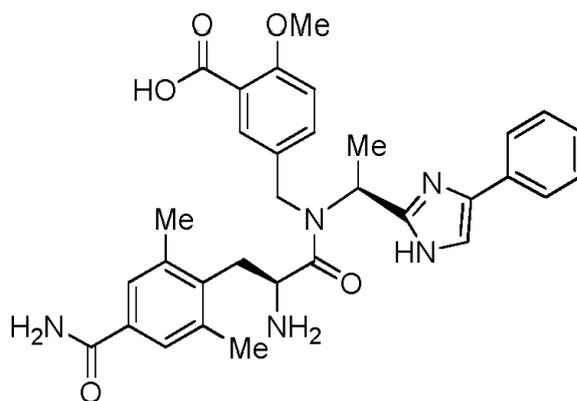
65 Los moduladores, agonistas o antagonistas de receptores opioides son útiles en el tratamiento y prevención de diversas patologías de mamíferos, por ejemplo dolor y trastornos gastrointestinales tales como síndromes diarreicos, trastornos de motilidad incluyendo íleo post-operatorio y estreñimiento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

Es un objeto de la presente invención proporcionar moduladores de receptores opioides. Es un objeto adicional de la invención proporcionar agonistas de receptores opioides y antagonistas de receptores opioides. Es un objeto de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que son selectivos para cada tipo de receptor opioide, mu, delta y kappa. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que modulan dos o tres tipos de receptor opioide, mu, delta y kappa, simultáneamente.

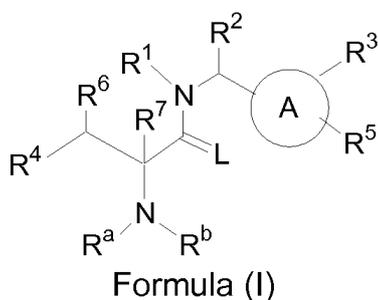
Es un objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica útil que comprenden un compuesto de la presente invención útil como un modulador de receptores opioides.

10 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere de manera general al compuesto que tiene la estructura



Se reivindica específicamente formulaciones de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral que comprenden el compuesto, usos de las composiciones en tratamiento y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto. La invención se define por las reivindicaciones añadidas. También se divulgan compuestos de Fórmula (I)



en la que:

alquilamino₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, carboxi, alcocarbonilo arilo (C₁₋₆). alcocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂ o aminosulfonilo;

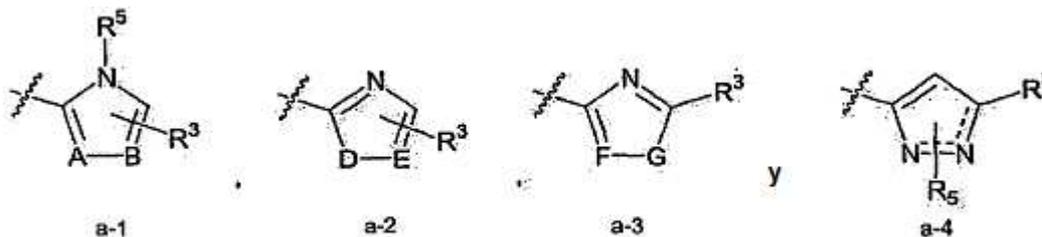
y, en la que el alquilo C₁₋₆ de R¹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, halógeno, y carboxi;

y en la que la porción de arilo y heteroarilo del arilo(C₁₋₆) alquilo y del alquilo heteroarilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes de R¹¹ seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆; alquilo hidroxilo (C₁₋₆); alcoxi C₁₋₆, alquilo arilo (C₁₋₆); alcoxi arilo (C₁₋₆), arilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; cicloalquilo; heterociclilo; arilo, heteroarilo; cicloalquilo; heterociclilo; amino; alquilamino C₁₋₆; amino (alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilaminocarbonil C₃₋₆; alquilaminocarbonilo hidroxilo (C₁₋₆); arilaminocarbonilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido con carboxi o alcocarbonilo C₁₋₄; heterociclilcarbonilo; carboxi; alquilcarbonilo C₁₋₆; alcocarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₆; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂; ciano, halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

R^2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxil(C₁₋₈) alquilo, aril(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆) alquilo, o aril(C₁₋₈)alquilo;

en el que la porción de arilo de los sustituyentes que contienen arilo de R^2 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxil, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes del arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxil, amino, alquilamino C_{1-6} , (C₁₋₆alquilo)₂amino, o arilo;

A es seleccionado del grupo consistente del sistema de anillos a-1, a-2, a-3, y a-4, opcionalmente sustituido con R^5 y R^6 ;



en el que

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

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

R^3 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₂₋₆)alqueno, aril(C₂₋₆)alquino, heteroarilo, heteroaril(C₁₋₆) alquilo, heteroaril(C₂₋₆) alqueno, heteroaril(C₂₋₆) alquino, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi y halógeno;

en el que la porción de arilo y heteroarilo de R^3 está opcionalmente sustituida con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , hidroxil(C₁₋₆) alquilo, alcoxi C_{1-6} , aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₁₋₆)alcoxi, arilo, ariloxi, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₁₋₆)alcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, carboxil(C₁₋₆)alquilamino, carboxil, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, carboxil(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxil, alquilosulfonilo C_{1-6} , alquilosulfonilamino C_{1-6} , C(O)-NH-CH(- R^c)-C(O)-NH₂, y alquilo C_{1-6} ;

en el que el alquilo C_{1-6} de R^3 está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxil, carboxil, alcoxilcarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-6} , (C₁₋₆ alquil)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, aril(C₁₋₄)alcoxi, y heteroaril(C₁₋₄)alcoxi;

R^c se selecciona del grupo consistente de hidrógeno alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , aril(C₁₋₆) alquilo, heteroarilo (C₁₋₆)alquilo, arilo y heteroarilo;

R^4 es arilo o heteroarilo en el donde R^4 está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo R^{41} ; en donde R^{41} es alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), aril(C₁₋₆)alcoxi, aril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi, heteroaril(C₁₋₆) alquilcarboniloxi, heteroarilo, hidroxil, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} ; (C₁₋₆ alquil)₂aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxil, o ciano; y en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (C₁₋₆alquil)₂amino; y en donde la porción de arilo del aril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)alcoxi, halógeno, ciano, amino e hidroxil;

R^5 es un sustituyente en un átomo de nitrógeno contenido en el anillo A seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y arilo;

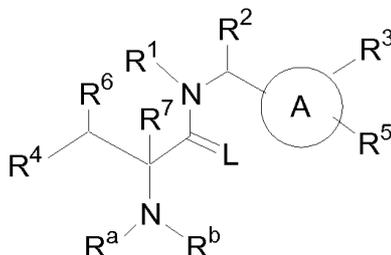
R^6 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^7 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^a y R^b son sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o cuando R^a y R^b son distintos de hidrógeno, R^a y R^b son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

L se selecciona del grupo consistente de O, S, y N(R^d) en el que R^d es hidrógeno, C₁₋₆alquilo o arilo; y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se divulgan compuestos de Fórmula (I)



Formula (I)

en la que:

R¹ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆); en el que cuando R¹ es fenilalquilo(C₁₋₆), el fenilo está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo;

en el que cuando R¹ es alquilo C₁₋₂, dicho alquilo C₁₋₂ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, y carboxi;

y además, en el que cuando R¹ es alquilo C₃₋₆, dicho alquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, y carboxi;

en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del alquilo C₁₋₂ y el alquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino(alquiloC₁₋₆)₂, trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonil arilo (C₁₋₆), alcoxycarbonil C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂, y aminosulfonilo;

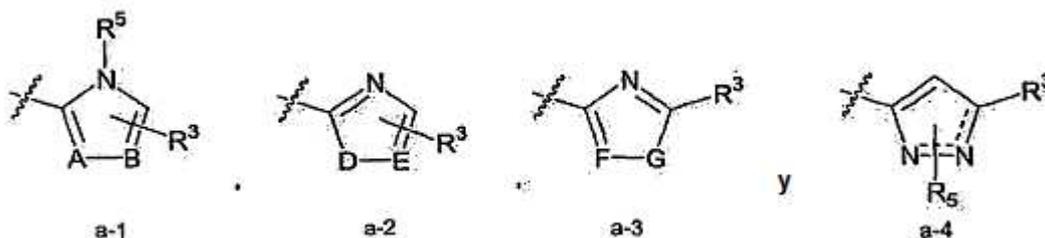
además, en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del R¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, alquilo hidroxilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonilo arilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂, y aminosulfonilo;

además, en el que la porción de arilo y heteroarilo de los sustituyentes de R¹ alquilo arilo (C₁₋₆) y alquilo heteroarilo (C₁₋₆), está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes de R¹¹ seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆; alquilo hidroxilo (C₁₋₆); alcoxi C₁₋₆, alquilo C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆); alcoxi C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆), arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi, heterocicliloxi; amino; alquilamino C₁₋₆; amino (alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilaminocarbonil C₃₋₆; alquilaminocarbonilo hidroxilo (C₁₋₆); arilaminocarbonilo C₆₋₁₀ en el que el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxycarbonilo C₁₋₄; heterociclilcarbonilo; carboxi; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alcoxycarbonilo C₁₋₆; alquilcarbionilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₆; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂; ciano, halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

siempre que no más de un sustituyente de R¹¹ sea seleccionado del grupo consistente de C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆) alquilo; C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆)alcoxi; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi; arilaminocarbonilo C₆₋₁₀, heterociclilcarbonilo; y heterocicliloxi;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxilado (C₁₋₈) alquilo, aril C_{6-10} (C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆) alquilo, o aril C_{6-10} (C₁₋₈)alquilo; en el que el grupo arilo C_{6-10} en los sustituyentes que contienen arilo C_{6-10} de R^2 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilado, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} del arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilado, amino alquilamino C_{1-6} , (C₁₋₆alquilo)₂amino, o arilo C_{1-6} ;

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



en el que

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

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

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

R^3 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C₁₋₆), arilalquenilo (C₂₋₆), arilalquinilo (C₂₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquenilo (C₂₋₆), heteroarilalquinilo (C₂₋₆), amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi y halógeno;

en el que el arilo, heteroarilo y el arilo y heteroarilo de arilalquilo (C₁₋₆), arilalquenilo (C₂₋₆), arilalquinilo (C₂₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquenilo (C₂₋₆), heteroarilalquinilo (C₂₋₆), arilamino, heteroarilamino, ariloxi, y heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes de flúor o uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , hidroxilado (C₁₋₆), alcoxi C_{1-6} , C_{6-10} aril (C₁₋₆)alquilo, C_{6-10} aril (C₁₋₆)alcoxi, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C_{6-10} , heteroariloamino, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, carboxialquilamino (C₁₋₆), carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, carboxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilado, alquilosulfonilo C_{1-6} , y alquilosulfonilamino C_{1-6} ; siempre que no más de uno de dichos sustituyentes en la porción arila o heteroarila de R^3 sea seleccionado del grupo consistente de C_{6-10} aril(C₁₋₆)alquilo, C_{6-10} aril(C₁₋₆)alcoxi, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C_{6-10} , y heteroarilamino;

y en el que alquilo C_{1-6} , y alquilo C_{1-6} del arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxilado, carboxi, alcoxycarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-6} , (C₁₋₆alquil)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄), y heteroarilalcoxi (C₁₋₄);

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

en el que R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de R^{41} seleccionados independientemente del grupo consistente de (C₁₋₆)alquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; alcoxi (C₁₋₆); fenilalcoxi (C₁₋₆); fenilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino; un heteroarilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) de 5 miembros no fusionado; un heteroarilo de 5 miembros no fusionado; hidroxilado; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; (alquilC₁₋₆)₂aminocarbonilo en el que cada alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; heterociclilcarbonilo en donde el heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono del carbonilo por un átomo de nitrógeno; carboxi; o ciano; y en el que la porción fenila del fenilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) está opcionalmente sustituida con (C₁₋₆)alquilo (C₁₋₆)alcoxi, halógeno, ciano, amino, o hidroxilado;

siempre que no más de un R⁴¹ sea alquilo (C₁₋₆) sustituido con alquilamino C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)₂amino; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; hidroxilo; carboxilo; o un sustituyente que contenga fenilo- o heteroarilo;

5 R⁵ es un sustituyente en un átomo de nitrógeno contenido en el anillo A seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

10 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alcóxicarbonilo C₁₋₆; alternativamente, cuando R^a y R^b son cada uno distinto a hidrógeno, R^a y R^b son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

15 L es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R^d) en el que R^d es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

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

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

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

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

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

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

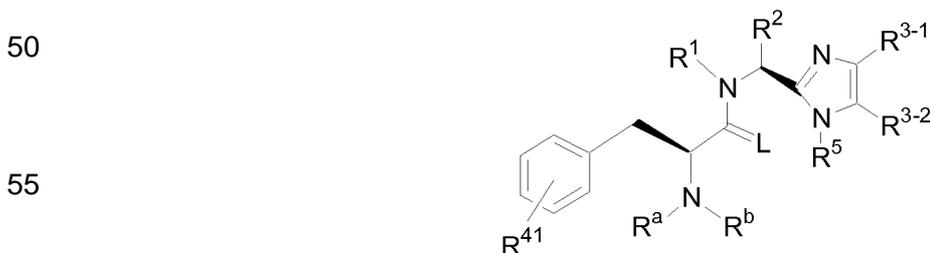
La Figura 2 y la Figura 3 muestran cada una el efecto en una rata del Comp. 18 en la respuesta hiperalgésica a la distensión por globo colorrectal tras el empleo de zimosan

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

Se divulgan compuestos de Fórmula (Ib):



60 **Formula (Ib)**

en la que las variables son como se han definido anteriormente. También se divulgan compuestos en los que L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente del grupo consistente de:

65

Tabla I

5	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
	1	2-Aminocarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	2	2-Ciano-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	3	2-Bromo-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	4	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 596 434 T3

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

ES 2 596 434 T3

		(cont.)						
	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	21	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	bencilo oxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	23	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-amino carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
10	24	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-ciano fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
15	25	Isopropilo	H	quinoxalin-8-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	26	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	27	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-ciano fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
25	28	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-amino carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
30	29	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-carboxi fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
35	30	3,4-Dibenciloxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	31	[1,3]benzo dioxal-5-il	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	32	4-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	33	3-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	34	2,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	35	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	36	Isopropilo	H	4-metil carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	37	Isopropilo	H	3-fluoro, 4-carboxi-fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	38	Isopropilo	H	2-fenil-etil en-1-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	39	Isopropilo	H	4-hidroxi metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	40	Benzhidrilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 596 434 T3

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

ES 2 596 434 T3

	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	61	Isopropilo	H	2,5-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	62	Isopropilo	H	4-metano sulfonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	64	Bencilo	bencilo oxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	65	Isopropilo	H	Br	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	66	Isopropilo	H	4-dimetil amino fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	67	Isopropilo	H	3-dimetil aminocarbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	68	Isopropilo	H	3-hidroxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	69	Isopropilo	H	4-amino carbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
30	70	Isopropilo	H	3-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	71	Isopropilo	H	2,4-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
35	72	Isopropilo	H	3-metano sulfonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	73	Isopropilo	H	3-amino carbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	74	Bencilo	metilo	4-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	75	3,4-Dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	76	Bencilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	77	4-Dimetilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	Me	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	78	4-Metilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	79	4-Metilcarbonil amino-fenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	80	4-Carboxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	81	4-Hidroxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b	
5	83	Bencilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	84	Isopropilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
10	85	Isopropilo	idroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	86	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
15	87	3,4-Dicloro-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
20	88	Metilcarbonil oxi-fenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	89	4-Metoxi carbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	90	Aminocarbon il-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
30	91	3-Ciano-fenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	92	Piridin-3-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
35	93	Piridin-2-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
40	94	1-(R)-Feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	95	1-(S)-Feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
45	96	2-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
50	97	2,6-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	98	3-Fenoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
55	99	Naftalen-1-il-metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	100	Naftalen-2-il-metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
60	101	3-Bromo-fenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	102	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H

ES 2 596 434 T3

	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	103	2,4-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	104	Bencilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	105	Bencilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	106	Bencilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	107	Bencilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	108	3-Fenil-prop-1-ilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	109	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	111	1-Feniletilo Diastereómero A	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	112	1-Feniletilo Diastereómero B	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
35	114	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	115	Isopropilo	H	4-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	116	Isopropilo	H	3-fluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	117	Isopropilo	H	2-fluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	118	Isopropilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	119	H	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	120	Isopropilo	3-(amino metilo) fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	121	Isopropilo	3-amino carbonil fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	122	Isopropilo	3-ciano fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	123	Isopropilo	H	4-carboxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	124	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 596 434 T3

(cont.)								
	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	125	Isopropilo	H	4-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	126	Isopropilo	H	3,5-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	127	Ciclohexilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	129	Carboximetil o	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	130	Isopropilo	H	3-hidroxi metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	131	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	132	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
25	133	Isopropilo	H	3-carboxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	134	Isopropilo	H	3-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
30	135	Isopropilo	H	2-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
35	136	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
	137	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
40	138	Isopropilo	bencilo oximetil	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	139	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-[2-(2,6-dimetil-4-hidroxi)fenil]-1-aminoetilcarbonilo]	H
50	140	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	141	Isopropilo	H	3,5-dicloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	142	Isopropilo	H	3-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	143	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	145	Isopropilo	H	2-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	146	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 596 434 T3

		(cont.)						
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b	
5	147	Isopropilo	H	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil -4-hidroxi	H
	148	Isopropilo	H	3-metil carbonilamino fenilo	Me	H	2,6-dimetil -4-hidroxi	H
10	149	Isopropilo	H	4-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil -4-hidroxi	H
	150	Isopropilo	H	naftalen-2-ilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
15	151	Isopropilo	H	2-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
	152	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
20	153	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
	154	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	4-hidroxi	H
	155	Isopropilo	H	2-cloro fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
25	156	Isopropilo	H	naftalen-1-ilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
	157	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
30	158	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	159	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil -4-hidroxi	H
	160	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
35	161	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	162	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimeti l-4-hidroxi	H
	163	Isopropilo	H	4-fluoro fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
40	164	Isopropilo	H	3,5-bis- trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
	165	Isopropilo	H	2-metil fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
45	166	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
	167	2- Dimetilamino -1-metil-et-1- ilo	H	fenilo	H	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
55	168	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3- aminocarb onilo	H
	169	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
60	170	Etilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
	171	Metilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	172	H	3-amino carbonil fenil metilo	fenilo	H	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H
65	173	H	3-ciano fenil metilo	fenilo	H	H	2,6- dimetil-4- hidroxi	H

ES 2 596 434 T3

	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	174	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	175	H	bencilo oxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	176	H	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	177	H	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	178	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	179	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-morfolin-1-ilcarbonilo	H
25	181	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilamino carbonilo	H
30	183	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-metilamino carbonilo	H
	185	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
35	186	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
	187	H	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	188	H	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
40	189	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminosulfonilo	H
	190	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	191	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	192	Ciclopropil metilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	193	Ciclopropil metilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	194	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	195	Isopropilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	196	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	197	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65	198	Metilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	199	Metilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 596 434 T3

	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.)	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	202	Metilo	metilo	fenilo		H	H	4-aminocarbonilo	H
	204	Metilo	metilo	bencilo		H	H	4-hidroxi	H
10	205	Metilo	metilo	bencilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	207	Metilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	209	H	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	211	Metilo	metilo	fenilo		H	H	4-hidroxi	H
	213	H	metilo	fenilo		H	H	4-hidroxi	H
20	215	Etilo	metilo	fenilo		H	H	4-hidroxi	H
	216	Etilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	218	Bencilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	219	Bencilo	metilo	fenilo		H	H	4-hidroxi	H
30	224	Isopropilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	225	Isopropilo	metilo	fenilo		H	H	4-hidroxi	H
35	226	2-Carboxifenil metilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	227	3-Carboxifenil metilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	229	2-Bromo-4,5-dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	230	2-Carboxi-4,5-dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	231	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo		H	H	H	H
	232	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetilo	H
55	233	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetilo	H
60	234	3,4-Dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetil-4-imidazol-2-ilo	H
	236	3,4-Dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo		H	H	2,6-dimetilo	H
65									

ES 2 596 434 T3

(cont.)								
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b	
5	237	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	238	3-Carboxi, 4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	239	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	240	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	241	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Cl	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	242	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
35	243	3-Carboxi-4-trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	244	Bis-3,4-trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	245	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	246	Quinolin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
55	247	4-Metoxinaftalen-1-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
60	248	Trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
65	249	Trifluorometil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
70	250	Isopropilooxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
75	251	3-Etoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
80	252	5-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
85	253	5-Carboxi-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
90	254	6-Carboxi-piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.)		R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
				R ³⁻²				
5	255	6-Metoxicarbonil-piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	256	5-Carboxifuran-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	257	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	258	3,4-Dimetoxifenilmetilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	259	Bencilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	260	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	261	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	262	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H/Me
30	263	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
35	264	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H/Me
	265	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	266	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	H	H
45	267	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	268	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	269	3-Metoxicarbonilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
55	270	3-Carboxi	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	271	3-Metoxicarbonil	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	272	3-Carboxi	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	274	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-benciloxifenilo	H/Me

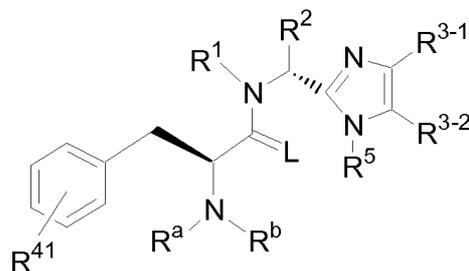
	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^{a/R}
5	275	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbone	H
10	277	3-Carboxifenilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	4-aminocarbone	H
15	279	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-idroxi	H
20	286	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	287	5-Carboxifuran-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
30	288	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	3-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
35	289	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	4-yodo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
40	290	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	2-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
45	291	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	4-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
50	292	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil	H
55	293	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	metilo	H	4-idroxi	H
60	295	3-Aminocarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
65	296	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
70	297	3-Aminocarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-idroxi	H
75	298	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-idroxi	H
80	299	3-(2-Idroxi-et-1-il-aminocarbone)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H
85	300	3-(Ciclopropilaminocarbone)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbone	H

		(cont.)						
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b	
5	301	3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	303	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	304	5-Carboxifuran-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
15	305	3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
20	306	3-(3-carboxifenilo aminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	307	3-(1H-Tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
30	308	3-(4-Carboxifenilo aminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
35	309	3-(2-t-Butil-tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	310	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo
45	311	2-Metoxicarbonil-piridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	312	4-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	313	6-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
55	315	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo
	316	2-Carboxipiridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	317	6-Carboxipiridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

También se divulgan compuestos de Fórmula (Ic)

5

10



15

Formula (Ic)

en la que las variables son como se han definido previamente. También se divulgan compuestos en los que L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ son seleccionados independientemente del grupo consistente de:

20

Tabla II

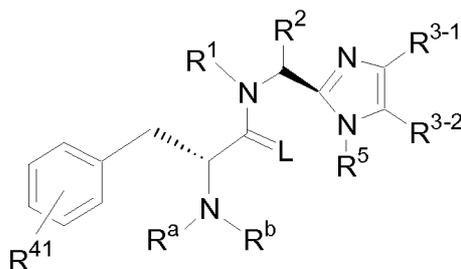
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
22	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	benciloxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
63	Isopropilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
82	Isopropilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
110	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo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

65

(cont.)

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

También se divulgan composiciones comprendidas de un compuesto de Fórmula (Id)



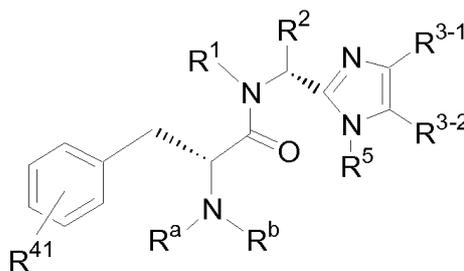
Formula (Id)

en la que en las variables son como se han definido previamente. También se divulgan compuestos en los que L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste de:

Tabla III

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
273	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

También se divulgan compuestos de Fórmula (Ie):



Formula (Ie)

en la las variables son como se han definido previamente. También se divulgan compuestos en los que L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

Tabla IV

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^{a/R^b}
284	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
285	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

Se divulgan los compuestos mostrados en la Tabla V:

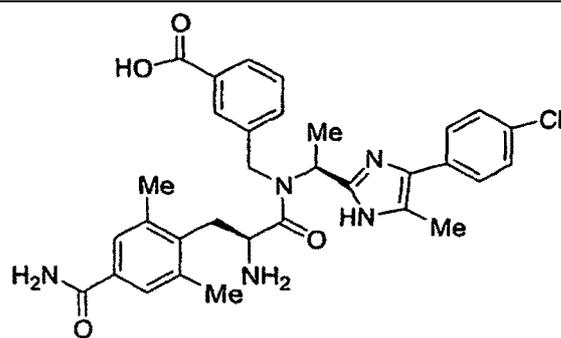
Tabla V

Comp.	
4	
6	
8	

5

10

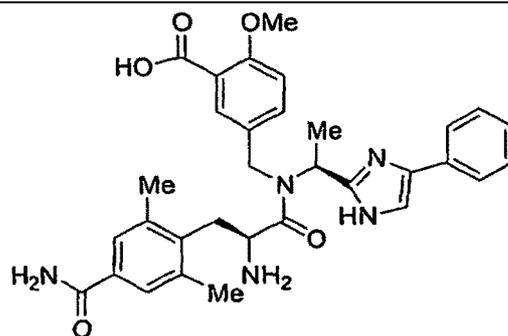
12



15

20

18

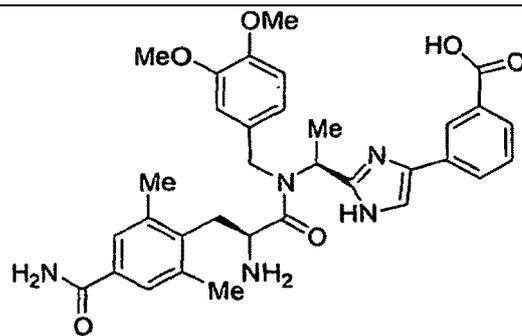


25

30

35

20

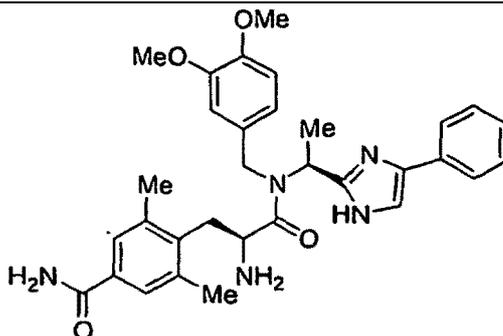


40

45

50

75

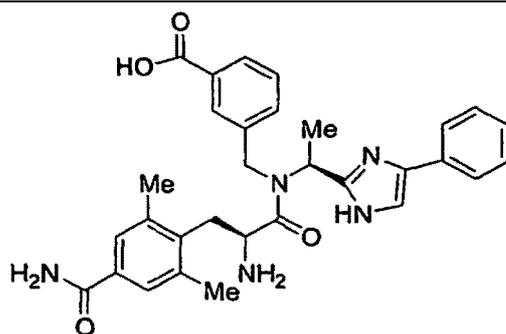


55

60

65

227



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

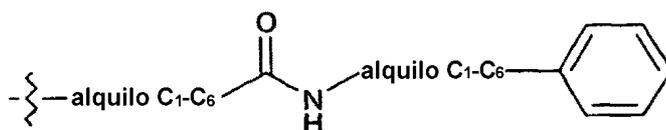
La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de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

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales mediante síntesis estereoespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus componentes de enantiómeros o diastereómeros mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-ácido di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-ácido di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas estereoisoméricas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral. Debe apreciarse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

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

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

En general, en las normas de nomenclatura convencionales usadas a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilamido C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



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

técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos en el presente documento.

Un sustituyente seleccionado "independientemente" se refiere a un grupo de sustituyentes, en el que los sustituyentes pueden ser diferentes. Por lo tanto, los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma análoga, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en las que una cadena alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena alquinilo tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un átomo de carbono. En los grupos de sustituyentes con múltiples grupos alquilo, tales como (alquil C₁₋₆)₂amino- los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

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

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

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

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

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

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

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

5 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquier de sus raíces de prefijos aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se interpretará como que incluye las limitaciones que se han dado anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, en número de átomos de carbono designado incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluirá metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como subcombinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales
40 como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y emolientes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (es decir almidón de maíz, trigo o patata, que puede estar hidrolizado), lactosa (granulada, secada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes basados en sacarosa (azúcar glas, sacarosa más aproximadamente de 7 a 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente
45 4 por ciento en peso de azúcar invertido, aproximadamente 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir celulosa microcristalina AVICEL™ disponible de FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato cálcico dihidrato, lactato cálcico trihidrato y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, goma guar, goma de tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y celulósicos (es decir metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes dispersables o solubles en agua (es decir ácido algínico y sales del mismo, aluminio silicato magnésico, hidroxietilcelulosa [es decir TYLOSE™
50 disponible de Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones (de maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón sódico, almidones pregelatinizados, arcillas (aluminio silicato magnésico), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir almidón de maíz, etc.), gomas (es decir agar, guar, algarrobillas, karaya, pectina y goma de tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearatos (magnésico, cálcico y sódico), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro sódico, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato sódico, benzoato sódico, acetato
60 sódico, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico y similares. Los emolientes adecuados incluyen, pero sin limitación, talco, almidón de maíz, sílice (es decir sílice CAB-Q-SIL™ disponible de Cabot, sílice SYLOID™ disponible de W. R. Grace/Davison y sílice AEROSIL™ disponible de Degussa) y similares. Pueden añadirse edulcorante y saporíferos a formas farmacéuticas sólidas masticables para mejorar la apetibilidad de la forma farmacéutica oral. Adicionalmente, pueden añadirse o aplicarse colorantes y revestimiento a la forma farmacéutica
65 sólida para facilitar la identificación del fármaco o para fines estéticos. Estos vehículos se formulan con el agente

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

5
10
15
20
25
30

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

35
40
45
50
55

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

60
65

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

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

5

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

10

15

20

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

25

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

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

30

	BOC	= terc-butoxicarbonilo
	BuLi	= n-butil litio
	CBZ	= benciloxicarbonilo
35	Comp. o Compuesto	= compuesto
	d	= día/días
	DIPEA	= diisopropiletilamina
40	DPPF	= 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	DPPP	= 1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	EDCI o EDC	= clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtOH	= etanol
45	h	= hora/horas
	HMDS	= 1,1,3,3-Hexametildisilazano
	HOBt/HOBT	= hidroxibenzotiazol
	M	= molar
50	MeCN	= acetonitrilo
	MeOH	= metanol
	min	= minutos
	PyBOP	= Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio
55	ta/TA	= temperatura ambiente
	TFA	= ácido trifluoroacético
	OTf	= triflato
	Ts	= tosilato

60 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

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

65

Los siguientes esquemas describen los procedimientos sintéticos generales por los que el intermedio y los compuestos diana de la presente invención pueden prepararse. Los compuestos representativos adicionales y los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los

5

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

10

Esquema A

15

20

25

30

35

40

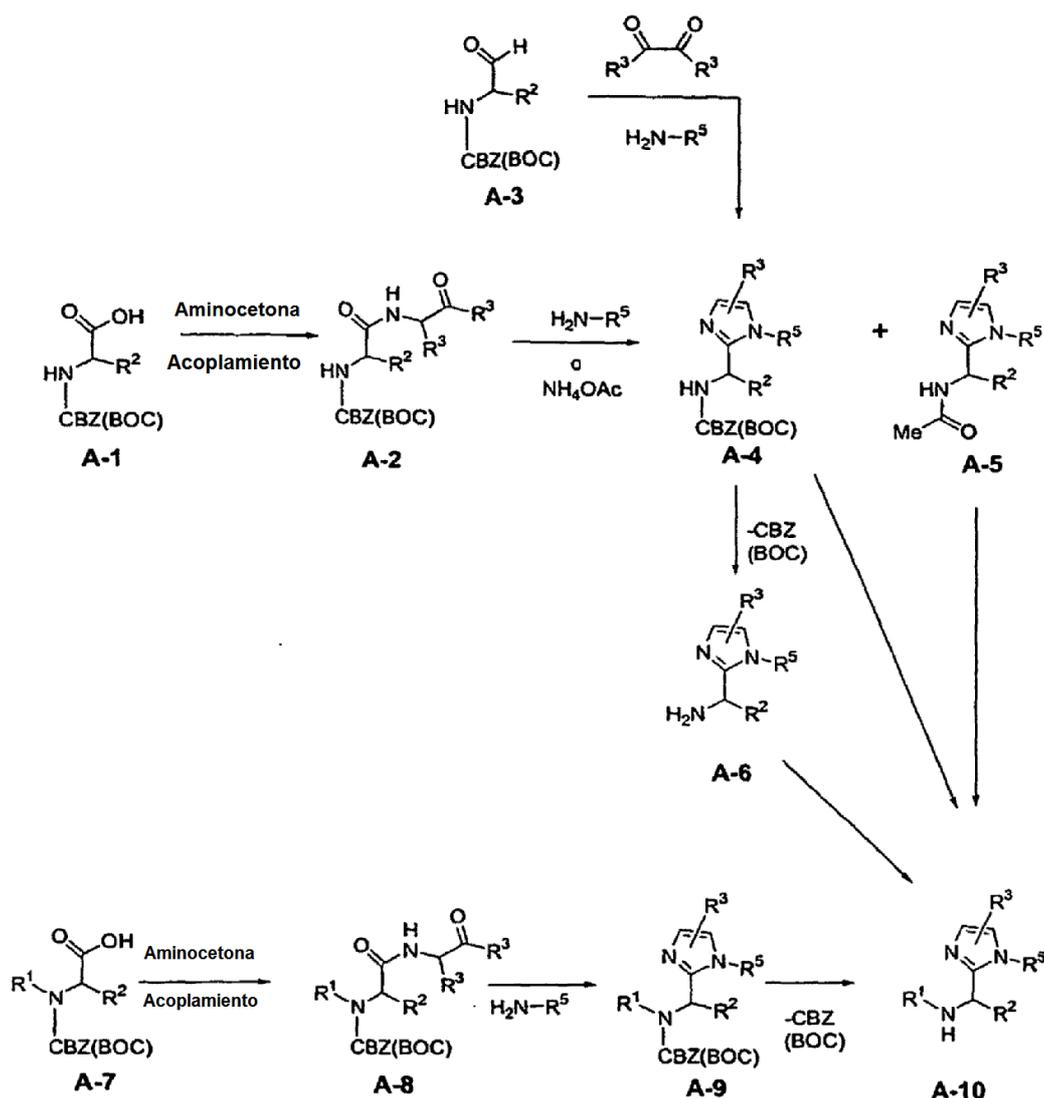
45

50

55

60

65



Un ácido carboxílico de fórmula A-1, disponible en el mercado o preparado mediante los protocolos indicados en la bibliografía científica, puede acoplarse a una α-aminoacetona usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con un agente de acoplamiento, tal como EDCI y un aditivo, tal como HOBt para proporcionar un compuesto de fórmula A-2. El Compuesto A-2 puede condensarse con una amina de la fórmula H₂N-R₅ o acetato amónico y ciclarse tras el calentamiento en ácido acético para dar un compuesto de fórmula A-4.

El grupo protector del compuesto A-4 puede eliminarse usando las condiciones conocidas por los expertos en la técnica que son apropiadas por el grupo protector particular para proporcionar un compuesto de la fórmula A-6. Por ejemplo, la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio es un procedimiento para la eliminación de un grupo protector CBZ, mientras que el tratamiento con un ácido tal como TFA es eficaz para un grupo de desprotección BOC.

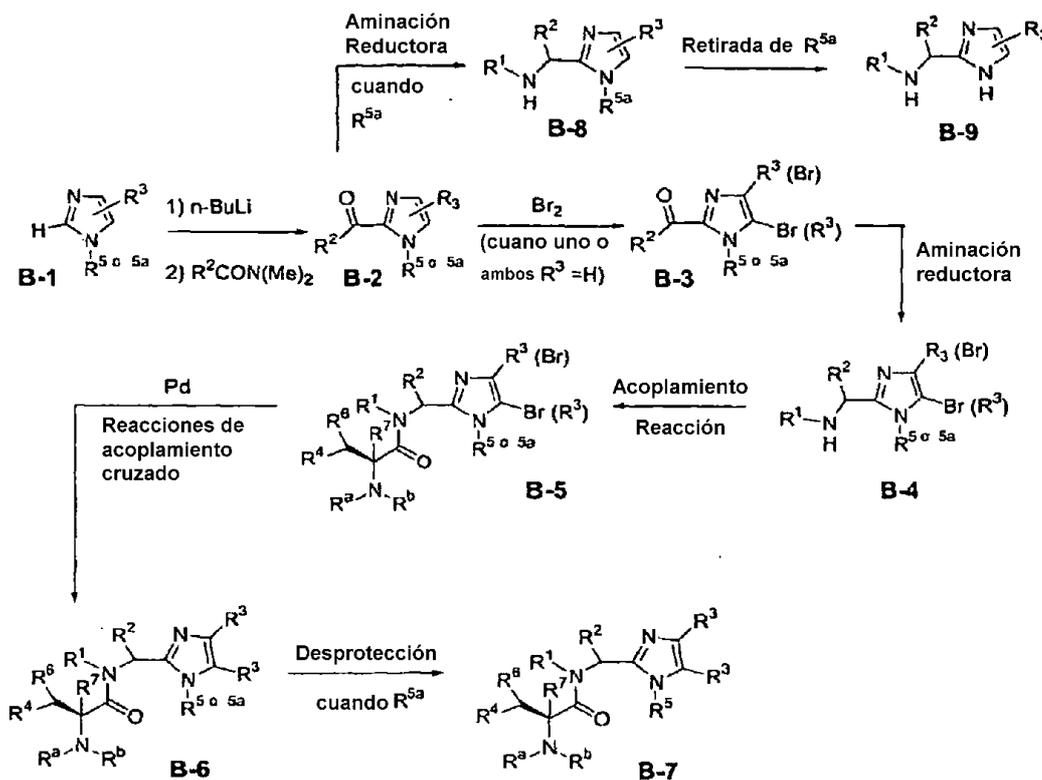
Un compuesto de fórmula **A-6** puede sustituirse usando aminación reductora con un aldehído o cetona sustituido apropiadamente en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico que proporcionan compuestos de fórmula **A-10**.

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

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

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

Esquema B



R^{5a} = un grupo N-protector, más particularmente, R^{5a} = SEM, MOM o similares

Más específicamente, un compuesto de fórmula **B-1** (en el que el imidazol nitrógeno está sustituido con R^5 , como se define en el presente documento, o R^{5a} , un grupo protector de nitrógeno, tal como SEM, MOM o similares) puede desprotonarse con una base organometálica, tal como n-butil litio y después tratarse con un amida sustituida adecuadamente para producir un compuesto de fórmula **B-2**.

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

compuesto de fórmula **B-4**.

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

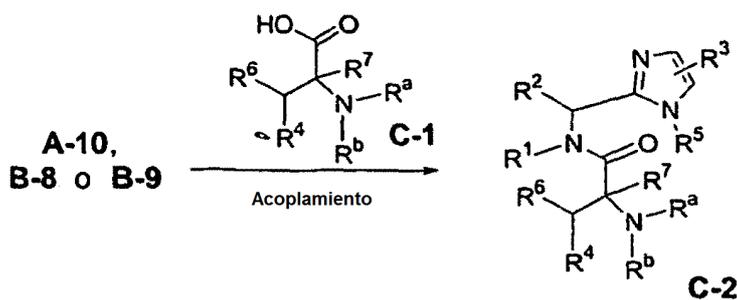
Ciertos sustituyentes R^3 de la presente invención en los que un átomo de carbono es el punto de unión pueden introducirse en un compuesto de fórmula **B-5** a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición para proporcionar compuestos de fórmula **B-6**. Los catalizadores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

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

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

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

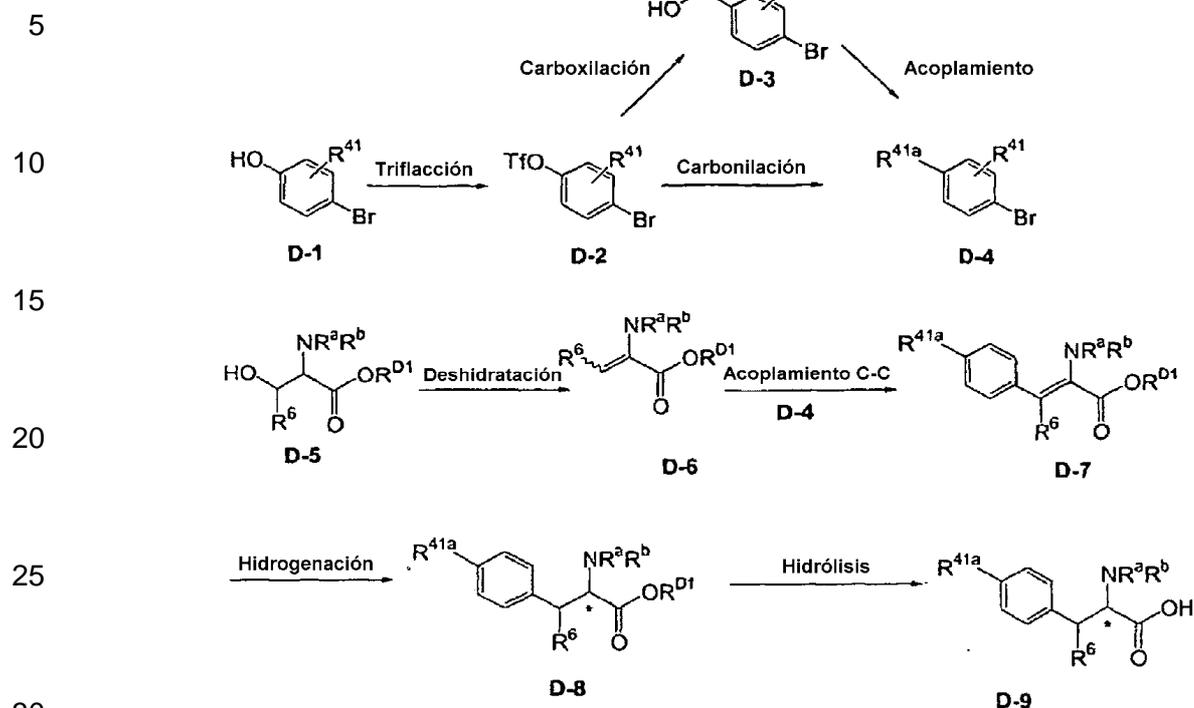
Esquema C



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

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

Esquema D



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

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

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

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

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

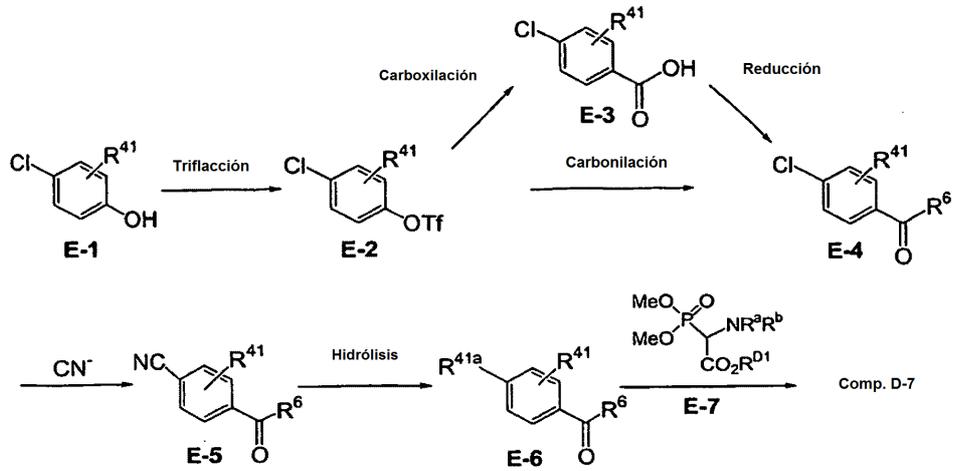
Esquema E

5

10

15

20



Ciertos compuestos de la presente invenci3n pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema F que se indica a continuaci3n.

25

Esquema F

30

35

40

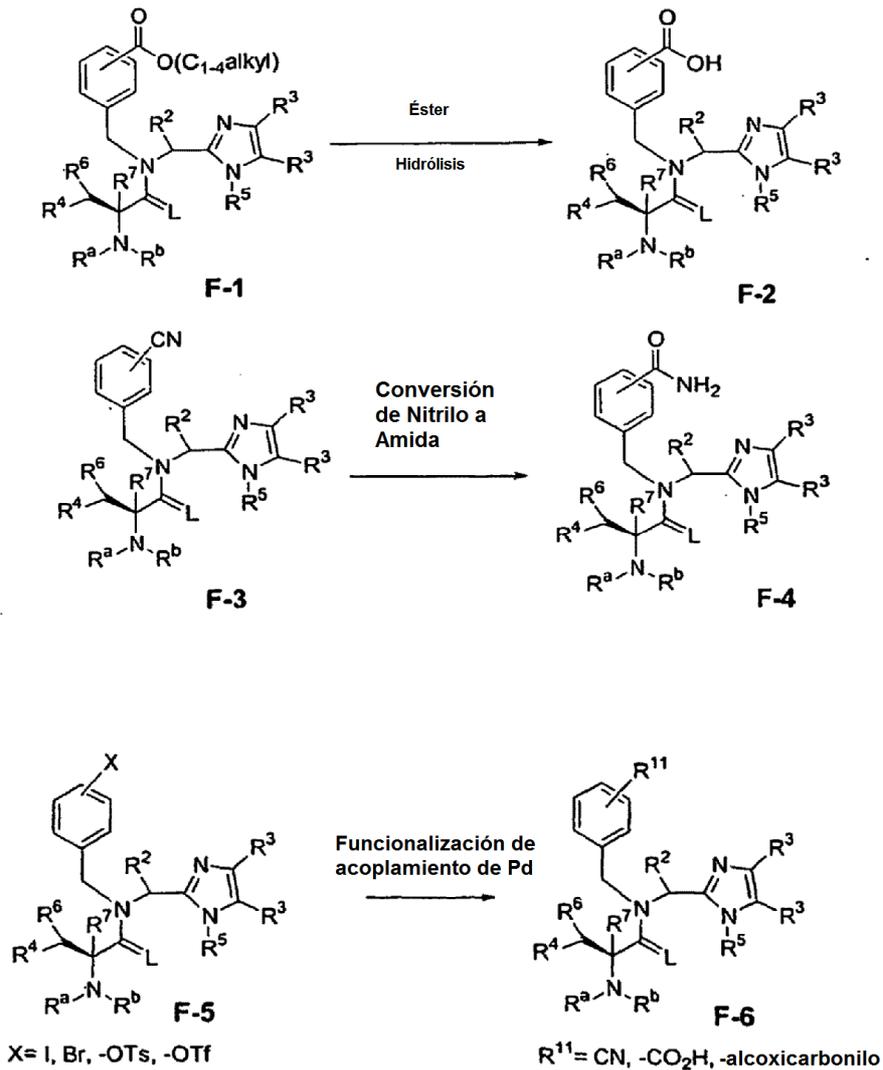
45

50

55

60

65



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

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

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

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

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

Ejemplos Específicos

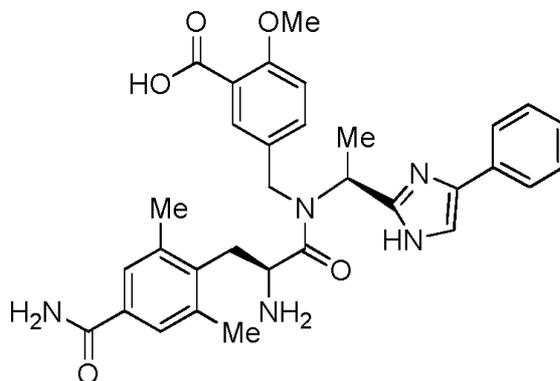
25 Los compuestos específicos se prepararon según los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de reacción se ofrecen a modo de ilustración, para ayudar a la comprensión de la invención y no debe considerarse que limitan de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

La invención se refiere específicamente al compuesto que tiene la estructura

30

35

40



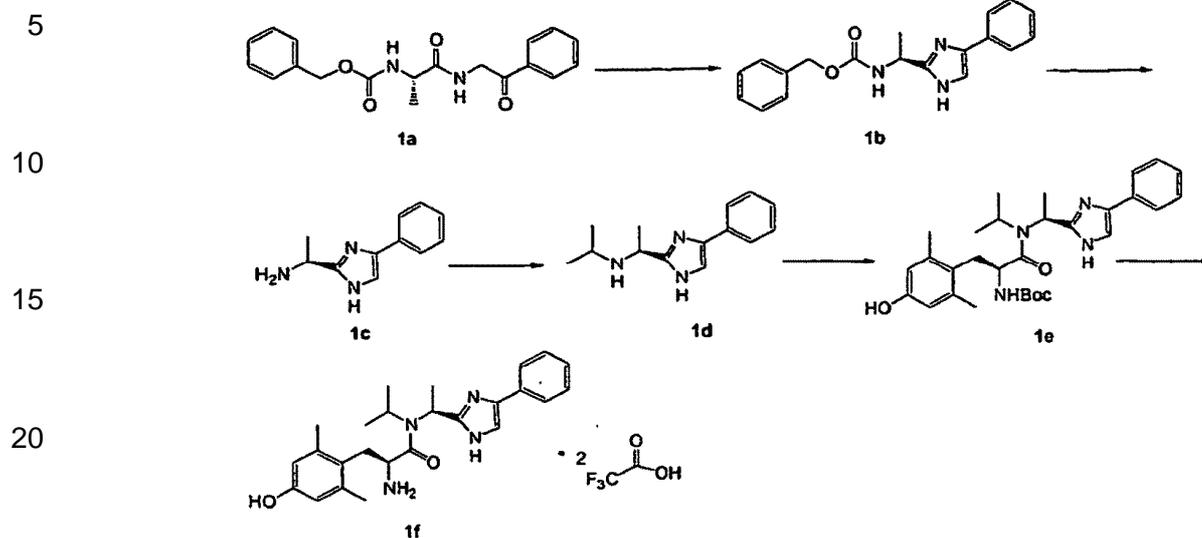
45 descrita en el ejemplo 9. Se reivindican específicamente formulaciones de dosificación farmacéutica adecuadas para la administración oral que comprenden el compuesto, usos de las composiciones en tratamientos y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto. Otros compuestos de ejemplo se proporcionan por referencia solamente.

50 Los presentes compuestos pueden usarse también como intermediarios en ejemplos posteriores para producir compuestos adicionales. No se ha hecho ningún intento de optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones. Alguien experto en la técnica sabrá como aumentar dichos rendimientos a través de variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

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

65

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



A. Éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico. A una solución de N- α -CBZ-L-alanina (2,11 g, 9,5 mmol) disponible en el mercado en diclorometano (50 ml) se le añadió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1,62 g, 9,5 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron N-metilmorfolina (1,15 g, 11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,55 g, 18,9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,35 g, 12,3 mmol) en este orden en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃; la fase orgánica separada se lavó con ácido cítrico 2 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y después se secó sobre MgSO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el producto puro: éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,68 g, 83%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (3H, d), 4,39 (1H, m), 4,75 (2H, d), 5,13 (2H, d), 5,40 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,36 (5H, m), 7,50 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,97 (2H, m). EM(EN⁺): 341,1 (100%).

B. Éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico. A una suspensión de éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,60 g, 7,64 mmol) en xileno (60 ml) se le añadieron NH₄OAc (10,3 g, 134 mmol) y HOAc (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el compuesto del título (2,33 g, 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,65 (3H, d), 5,06 (1H, m), 5,14 (2H, c), 5,94 (1H, d), 7,32 (10H, m), 7,59 (2H, d). EM(EN⁺): 322,2 (100%).

C. 1-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina. A una solución de éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (1,5 g, 4,67 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,16 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación a ta en una atmósfera de hidrógeno (68,95 Kpa (10 psi)) durante 8 h. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio el producto en bruto 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,88 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 4,33 (1H, c), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m). EM(EN⁺): 188,1 (38%).

D. Isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina. Se mezclaron 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,20 g, 1,07 mmol) y acetona (0,062 g, 1,07 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,34 g, 1,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio la isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en bruto (0,23 g, 100%) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,57 (3H, d), 2,86 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,69 (2H, m). EM(EN⁺): 230,2 (100%).

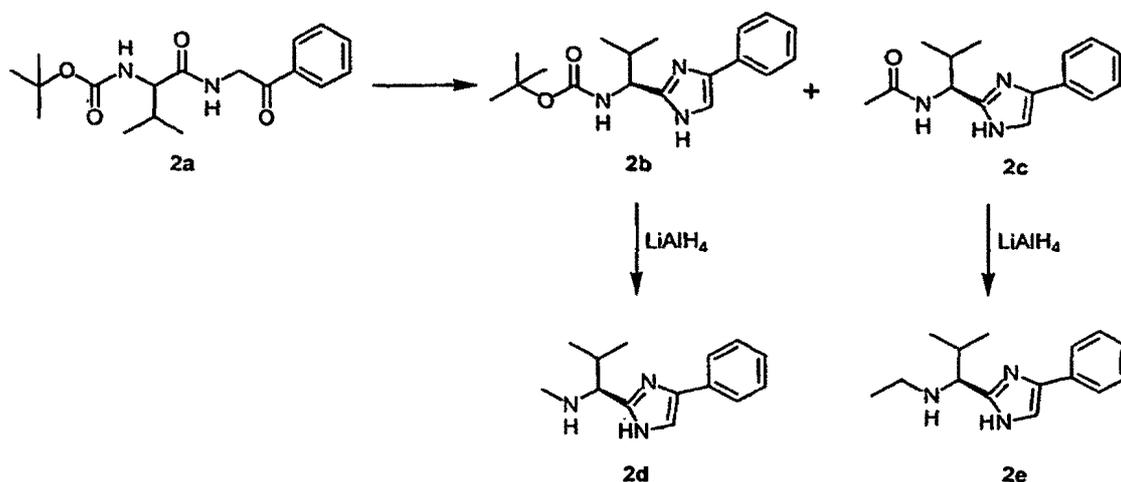
E. Éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico. A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-

propiónico (0,18 g, 0,6 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina (0,11 g, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,6 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,12 g, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), proporcionando el producto éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico (0,13 g, 50%). EM(EN⁺): 521,5 (100%).

F. 2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida. Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-{isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil}-etil)-carbámico (0,13 g, 0,25 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Tras la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó por CL preparativa y se liofilizó, dando la sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,042 g). RMN ¹H (300 MHz, EDCl₃): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, c), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m). EM (EN⁺): 421,2 (100%).

Ejemplo 2

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



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

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

Posterior al tratamiento, la mezcla de producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes: CH₂Cl₂, seguido de 4:1 de CH₂Cl₂/Et₂O, después EtOAc). El procesamiento de las fracciones proporcionó 1,08 g (27%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico recuperado (Comp. **2a**), 1,89 g (50%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (Comp. **2b**), y 0,60 g de una mezcla de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (Comp. **2c**) y acetamida.

El Comp. **2c** se purificó disolviéndolo en CH₃CN caliente y refrigerándolo a 0 °C. La recolección del precipitado mediante filtración por succión proporcionó 0,21 g (7%) de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida, Comp. **2c**, en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 100% @ 254 nm y 214 nm). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (2H, s a), 7,33 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,25 - 7,18 (2H, m), 4,78 (1H, s a), 2,35 (1H, m a), 2,02 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 258,3 (100) (M+1).

C. Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (0,095 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se

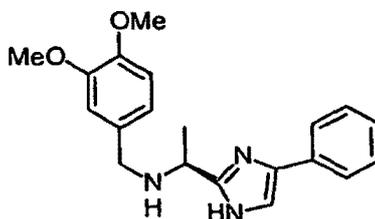
enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió por tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró mediante filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,58 g (84%) de metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 97% @ 254 nm y 214 nm). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,25 - 7,20 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,35 (3H, s), 2,06 (1H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 230,2 (100) (M+1).

10 **D. Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina.** Se añadió gota a gota una solución de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (0,077 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 11 h, se enfrió a ta y se interrumpió mediante tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró por filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,069 g de una mezcla 5:1 (determinada por RMN ¹H) de etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y el Comp. **2c** recuperado en forma de un aceite incoloro (HPLC: solapamiento de picos). RMN ¹H (300 MHz, EDCI₃): δ 7,67 (2H, s a), 7,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26-7,17 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 2,56 (2H, dc, J = 13,0, 7,1 Hz), 2,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,97 (3H,d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 244,2 (100) (M+1). Esta muestra era una cantidad suficiente para usar en la siguiente reacción sin purificación adicional.

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

Ejemplo 3

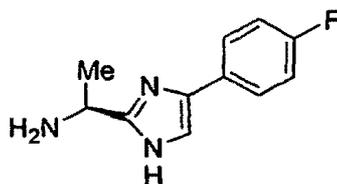
(3,4-Dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina



35 Una solución de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,061 g, 0,33 mmol) del Ejemplo 1 y 0,55 g (0,33 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 5 ml de metanol anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a aproximadamente 0-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La reacción se trató cuidadosamente con 0,019 g (0,49 mmol) de borohidruro sódico en una porción y se mantuvo a aproximadamente 0-10 °C durante 21 h. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M frío (30 gotas), la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. El material residual se recogió en EtOAc, produciendo una suspensión que se trató con 5 ml de NaOH acuoso 3 M frío y se agitó vigorosamente hasta que se volvió transparente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces más con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,11 g de (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 87% @ 254nm y 66% @ 214 nm). EM(EN⁺) (intensidad relativa): 338,1 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. El compuesto del título puede sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 4

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

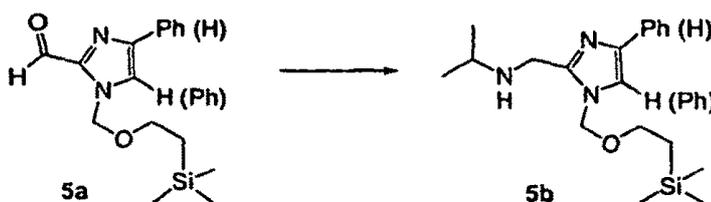


A. **Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico.** Una mezcla de acetato amónico (19,3 g, 250 mmol) y HOAc glacial (35 ml) se agitó mecánicamente y se calentó a aproximadamente 100 °C, dando una solución incolora en 5-10 min. Después de enfriar a ta, se añadió en porciones una mezcla sólida de N-*t*-BOC-*L*-alanina (disponible en el mercado en Aldrich) y 4-fluorofenil glioxal hidrato mientras se agitaba, dando una mezcla de color amarillo. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante aproximadamente 2 h antes de enfriarse a ta. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, después se basificó mediante la adición gota a gota de NH₄OH conc. (25 ml), H₂O (25 ml) y EtOAc (40 ml), y más cantidad de NH₄OH conc. (50 ml) para convertir la mezcla alcalina. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de dicalite para retirar un sólido de color naranja y se lavaron con NaCl acuoso saturado. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 4,27 g de un residuo de color naranja-pardo. El residuo se disolvió en una solución de MeCN (22 ml) y DMSO (3 ml) y después se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil 10 u C18 250 x 50 mm, eluyendo con un gradiente 35:65 de MeCN:H₂O. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron, dando 1,77 g del producto en forma de un polvo de color amarillo-blanco (42%; sal TFA). EM: *m/z* 306,1 (MH⁺).

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

Ejemplo 5

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



Mezcla de regioisómeros

A. **Regioisómeros del Comp. 5a.** A una solución enfriada de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (Tet. Lett. 1986, 27(35), 4095-8) (7,70 g, 28,1 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 22,5 ml, 56,2 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de DMF (4,35 ml, 56,2 mmol). Después de agitar a -78 °C durante una hora más, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano, 1:9), dando 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,11 g, 60%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (9H, s), 2,98 (2H, t), 3,62 (2H, t), 5,83 (2H, s), 7,36 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,86 (2H, m). EM(EN⁺): 303,0 (42%).

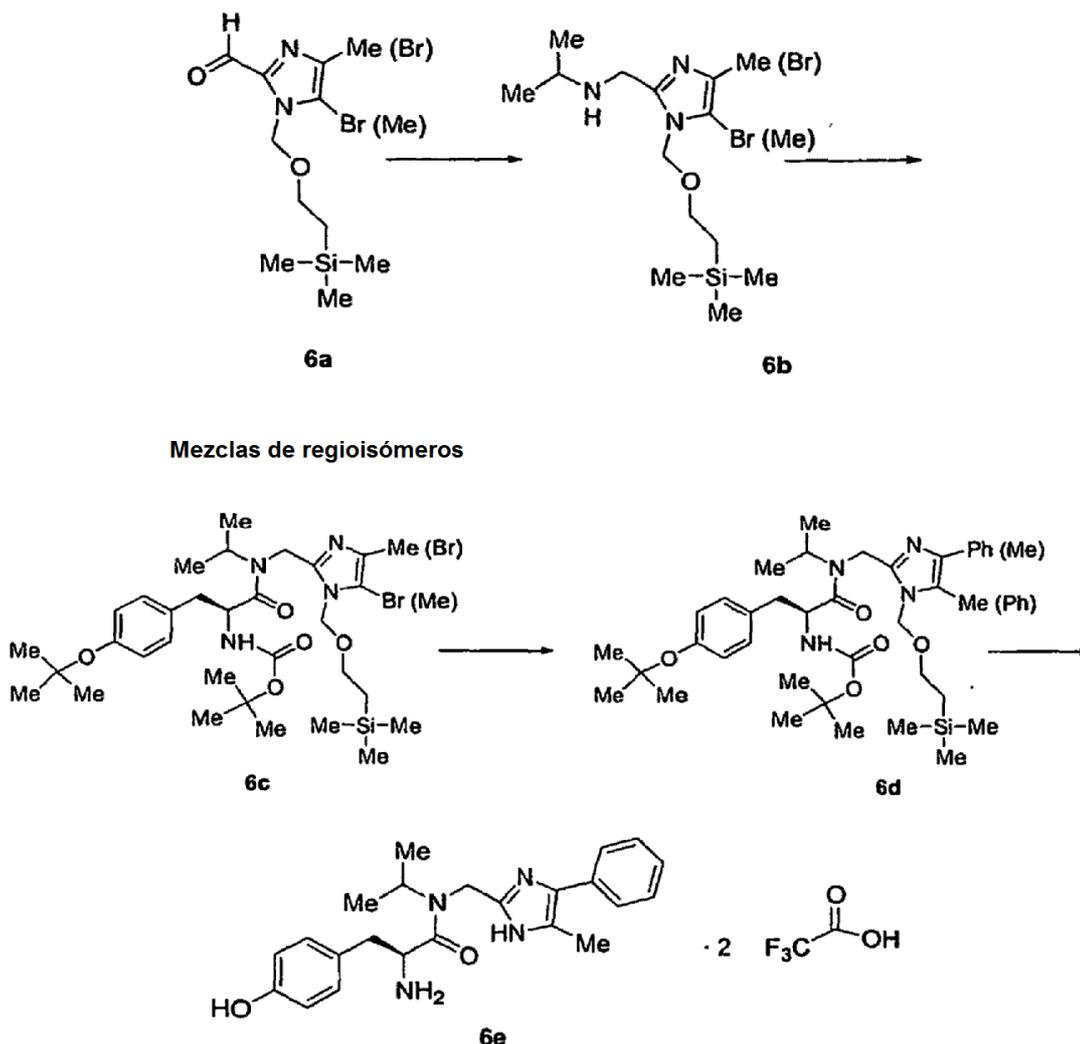
B. **Regioisómeros del Comp. 5b.** Se mezclaron isopropilamina (0,18 g, 3 mmol) y una mezcla regioisomérica de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,91 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (0,95 g, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la

filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH, 7:3), dando isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (0,70 g, 68%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,11 (6H, d), 2,89 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,94 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,76 (2H, d). EM(EN⁺): 346,6 (75%).

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

Ejemplo 6

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



A. **Regioisómeros del Comp. 6a.** Se añadió lentamente bromo (1,17 ml, 22,76 mmol) a una mezcla regioisomérica enfriada con hielo de 4(5)-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,47 g, 22,76 mmol; JOC, 1986, 51(10), 1891-4) en CHCl₃ (75 ml). La reacción se calentó a ta después de 1,5 h y después se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 7,46 g de material en bruto. Este material se destiló al vacío (p.e. 127-135 °C; 1 mm de Hg), produciendo 3,16 g (43%) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6a**, en forma de un líquido amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0 (s, 9H), 0,9-1,0 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,5-3,6 (t, 2H), 5,8 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

B. **Regioisómeros del Comp. 6b.** Se añadió isopropil amina (0,30 g, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a una solución a 5 °C de regioisómeros del Comp. **6a** (0,96 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml). Después de agitar durante 5 min, a la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico puro (1,80 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 24 h. En este momento, se añadió una porción más de triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,8 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h más. Después, la reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se trato mientras se agitaba con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de agitar durante 15 min, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 1,20 g (T.W. 1,09 g) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6b**, en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente sin purificación adicional.

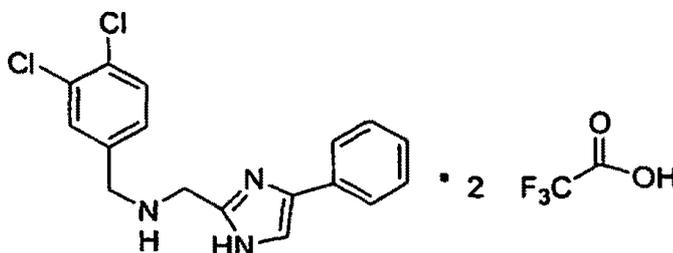
C. **Regioisómeros del Comp. 6c.** Se añadió cloroformiato de isobutilo puro (0,43 g, 3,15 mmol) a una solución a 0 °C que contenía ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxi-fenil)-propiónico (1,21 g, 3,6 mmol; Advanced Chem Tech), N-metilmorfolina (362 µl, 3,3 mmol) y CH₂Cl₂ (60 ml). Después de agitar durante 1,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió el Comp. **6b** (1,09 g, 3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 715 mg (35%) de regioisómeros del Comp. **6c** en forma de un aceite transparente (TLC: EtOAc al 25%/hexano F_r = 0,3, homogéneo; HPLC: 100% a 254 y 214 nm, 7,51 min).

D. **Regioisómeros del Comp. 6d.** A los regioisómeros del Comp. **6c** (90 mg, 0,132 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se les añadió ácido fenil borónico (32,2 mg, 0,26 mmol) seguido de Na₂CO₃ (ac.) 2 M (0,53 ml, 1,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N₂ durante 5 min y después se añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio puro (53 mg, 0,046 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h con agitación rápida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de dicalite y se concentró en una corriente de N₂. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 5%-25%/hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, produciendo 55 mg (61%) en forma de una mezcla regioisomérica del Comp. **6d**, que se usó sin purificación adicional (TLC: EtOAc al 25%/hexano F_r = 0,3; HPLC: 100% a 254 nm; 88% a 214 nm, 6,50 min).

E. **Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-H-isopropil-H-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida (1:2).** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a los regioisómeros del Comp. **6d** (55 mg, 0,081 mmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, el exceso de TFA se retiró en una corriente de N₂. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa en una columna YMC C-18 100 x 20 mm. Las fracciones más puras se combinaron y se liofilizaron, dando 37 mg (74%) del compuesto del título en forma de un líofilo de color blanco (TLC: 5:1 de CHCl₃:MeOH F_r = 0,55, homogéneo; HPLC: 100% a 214 nm; HPLC/EM: *m/z* 393 (MH⁺)). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 0,85-0,9 (d,3H), 1,2-1,25 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,05-3,1 (t, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,55-4,6 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 2H), 6,65-6,7 (d, 2H), 6,95-7,0 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 5H).

Ejemplo 7

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

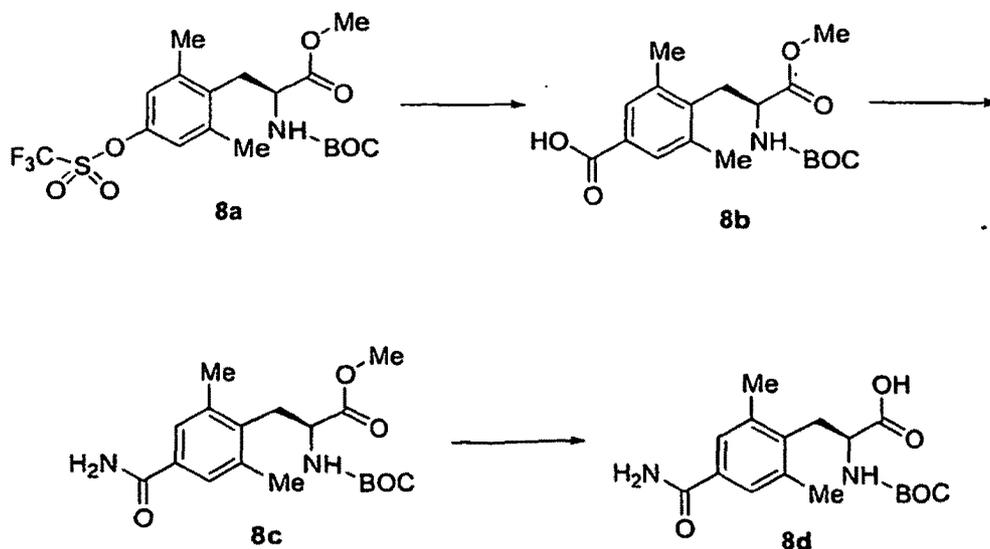


Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 y sustituyendo 3,4-diclorobencilamina con isopropilamina, se preparó (3,4-dicloro-bencil)-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina en forma de un par de regioisómeros. Una muestra (95 mg, 0,21 mmol) de este compuesto se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

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo (3,4-dicloro-bencil)-(4(5)-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina con el Comp. **1d**, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 8

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



35 A. (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico. A una solución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7,0 g, 21,6 mmol; Fuentes: Chiramer o RSP AminoAcidAnalogues) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (7,9 g, 22,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a ta. Tras la finalización, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, agua y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexano: 3:7), dando el producto deseado (9,74 g, 99%) en forma de un aceite transparente; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)+.

45 B. (S)-Ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico. A una suspensión de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico (9,68 g, 21,3 mmol), K₂CO₃ (14,1 g, 0,102 mol), Pd(OAc)₂ (0,48 g, 2,13 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,56 g, 4,47 mmol) en DMF (48 ml) se burbujeó en CO gaseoso durante 15 min. La mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h con un globo de CO. La mezcla fría se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado un residuo. El residuo se recrystalizó en EtOAc-hexanos, proporcionando el producto deseado (7,05 g, 94%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, *J* = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 251,9 (100) (M-Boc)+.

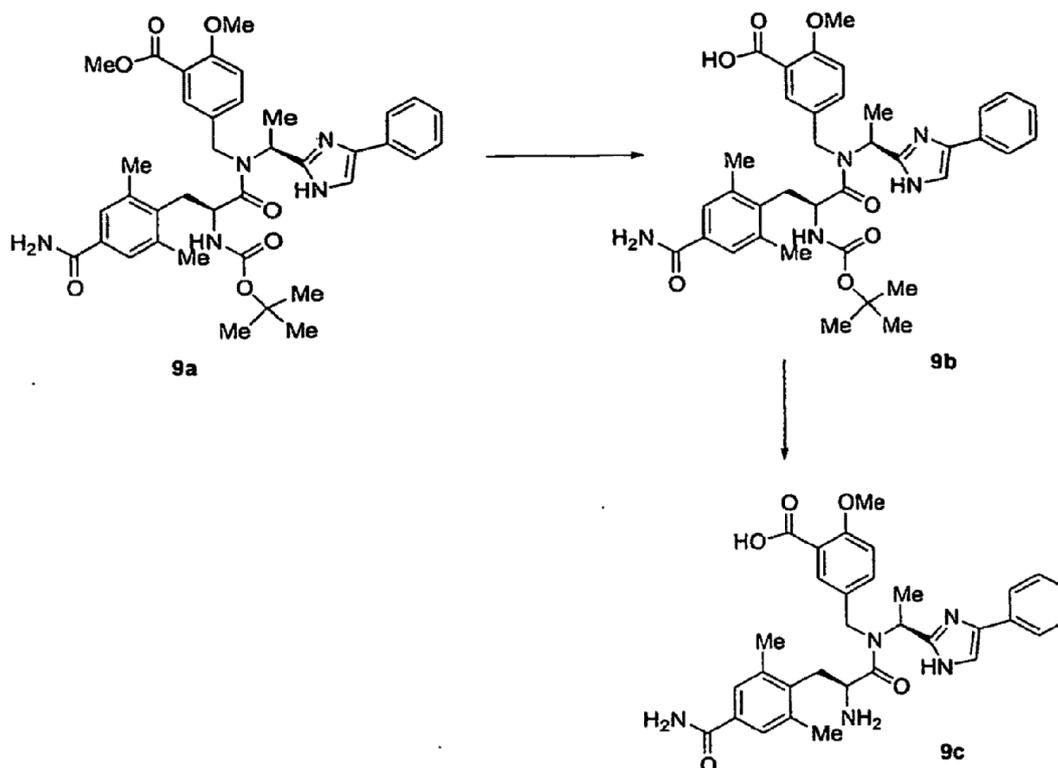
55 C. (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico. A una solución en agitación de (S)-ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico (3,00 g, 8,54 mmol), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmol) y HOBt (1,74 g, 12,8 mmol) en DMF (36 ml) se le añadieron DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmol) y NH₄Cl (0,92 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min antes de repartirse entre la solución acuosa de NH₄Cl y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el producto. (3,00 g, 100%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

65 D. (S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico. A una solución enfriada con hielo de éster metílico de la Etapa C (2,99 g, 8,54 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Tras el consumo de los materiales de partida, los disolventes orgánicos se

retiraron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. La filtración y la evaporación a sequedad condujeron al ácido del título, (S)-ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico (2,51 g, 87%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, J = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

Ejemplo 9

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



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

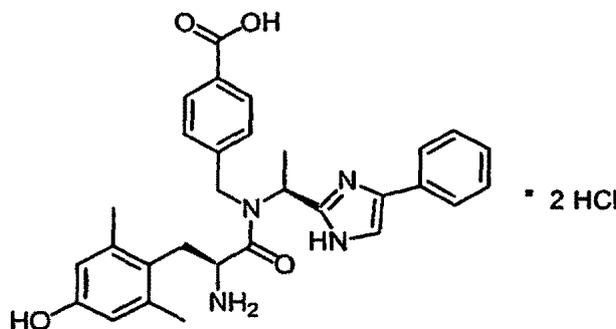
B. **Éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1d en el Comp. 1e, sustituyendo éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzo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

C. **Ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico.** Se disolvió éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-metoxi-benzoico en un sistema de disolvente mixto enfriado con hielo (0-10 °C) de THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió gota a gota una suspensión LiOH·H₂O/agua (2,48 M; 3,77 ml), después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y la solución básica se neutralizó con ácido cítrico 2 N hasta que se volvió ligeramente ácida. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar los materiales volátiles, tiempo después del cual la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 2,26 g (146% del valor teórico) de un sólido de color blanco amarillento pálido. Este material en bruto se disolvió en una solución al 10% de MeOH/CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 30 g de sílice. El material adsorbido se dividió y se sometió a cromatografía en una columna de fase normal ISCO en dos realizaciones, usando una columna de 40 g Redi-Sep

para ambas realizaciones. El sistema de disolvente era de un sistema de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ como se indica a continuación: Inicial CH₂Cl₂ al 100%, al 98%-92% durante 40 min; al 90% durante 12 min, y después al 88% durante 13 min. El producto deseado se eluyó limpiamente entre 44-61 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, produciendo 1,74 g (113% del valor teórico) de ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico, Comp. **9b**, en forma de un sólido de color blanco.

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

Ejemplo 10



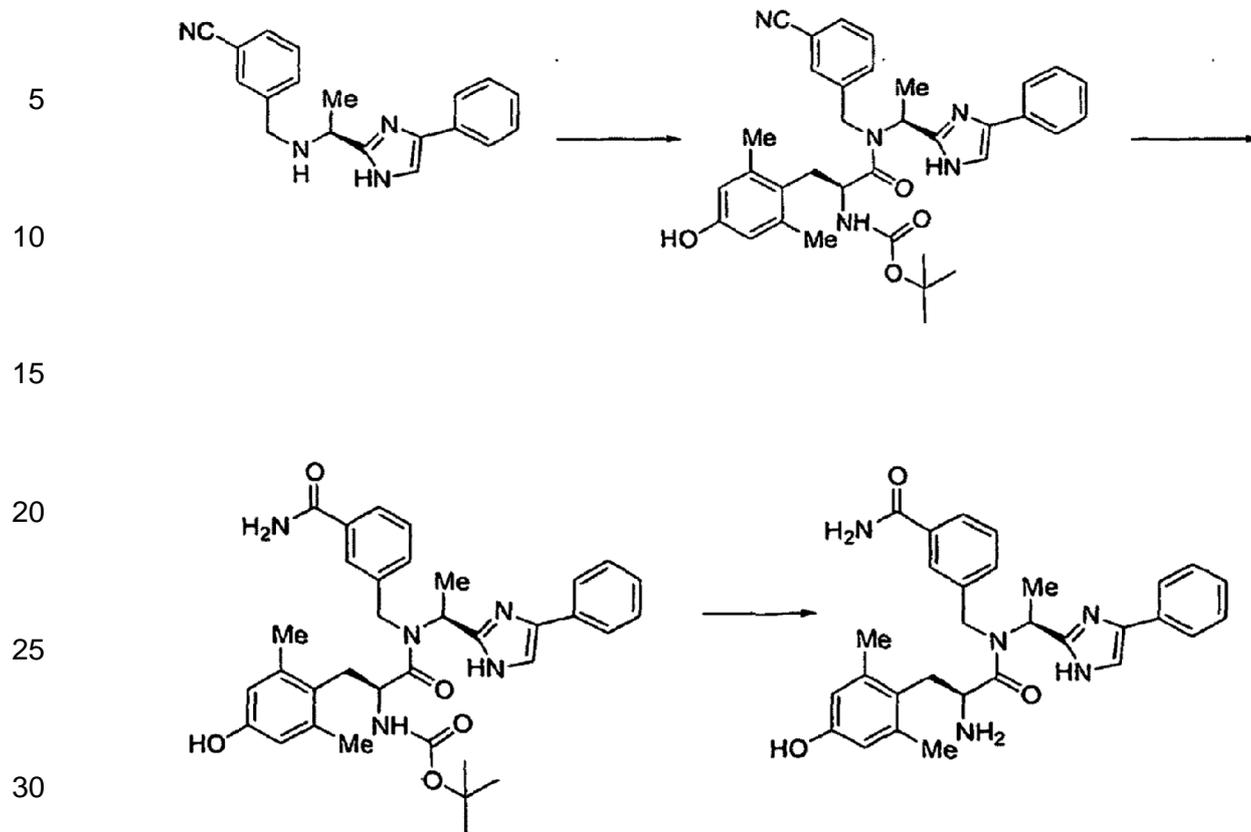
A. **Éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo el éster metílico del ácido 4-formil-benzoico con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

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

C. **Ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Una solución de éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico (sal TFA), (0,043 g, 0,067 mmol) en 5 ml de THF se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa fría (5-10 °C) 3 M de LiOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M enfriado (5-10 °C) (7,5 ml) para neutralizar la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. La suspensión acuosa resultante se extrajo siete veces con EtOAc. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,030 g de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico en forma de un polvo de color blanco. El material se recogió en EtOH y se trató con HCl 1 M en Et₂O. La solución se concentró y el residuo se trituró con CH₃CN. Una muestra de 0,021 g (53%) de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico se recogió en forma de su sal HCl. EM (EN⁺) (intensidad relativa): 513,2 (100) (M+1).

Ejemplo 11

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



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

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

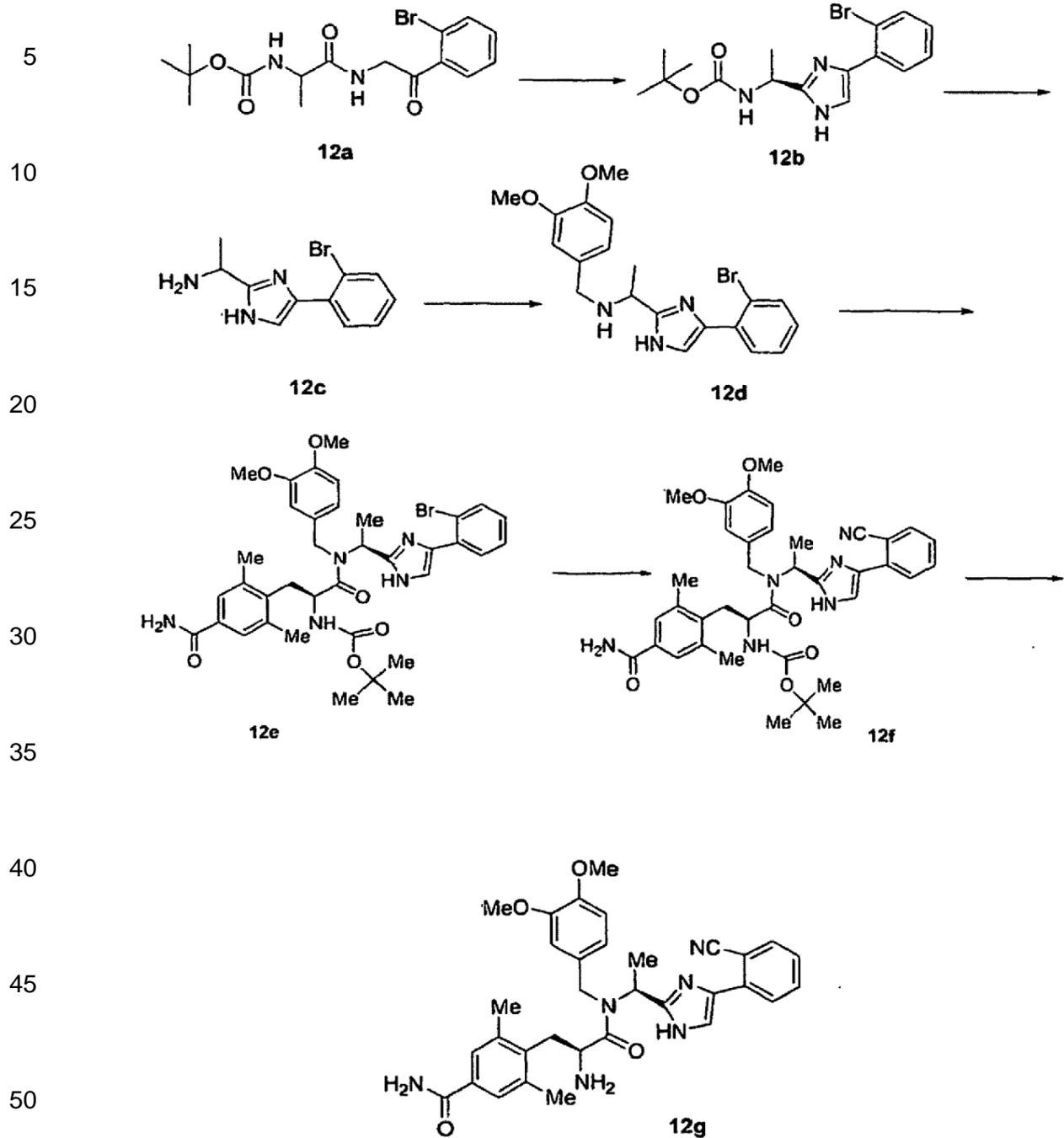
45 C. Éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,070 g, 0,12 mmol) en 3 ml de EtOH se trató con 1,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30% seguido inmediatamente de 0,1 ml de una solución acuosa 6 M de NaOH. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h y se inactivó vertiéndola en agua enfriada (5-10 °C). La solución acuosa se extrajo cinco veces con Et₂O y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,051 g de éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico en forma de un residuo incoloro (HPLC: 84% @ 254 nm y 77% @ 214 nm). EM (EN⁺) (intensidad relativa): 612,5 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional.

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

Ejemplo 12

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

65



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

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

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

D. Éster terc-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa D, y sustituyendo 1-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil-amina, se preparó el producto.

5

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

10

15

20

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

25

Ejemplo 13

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

30

35

40

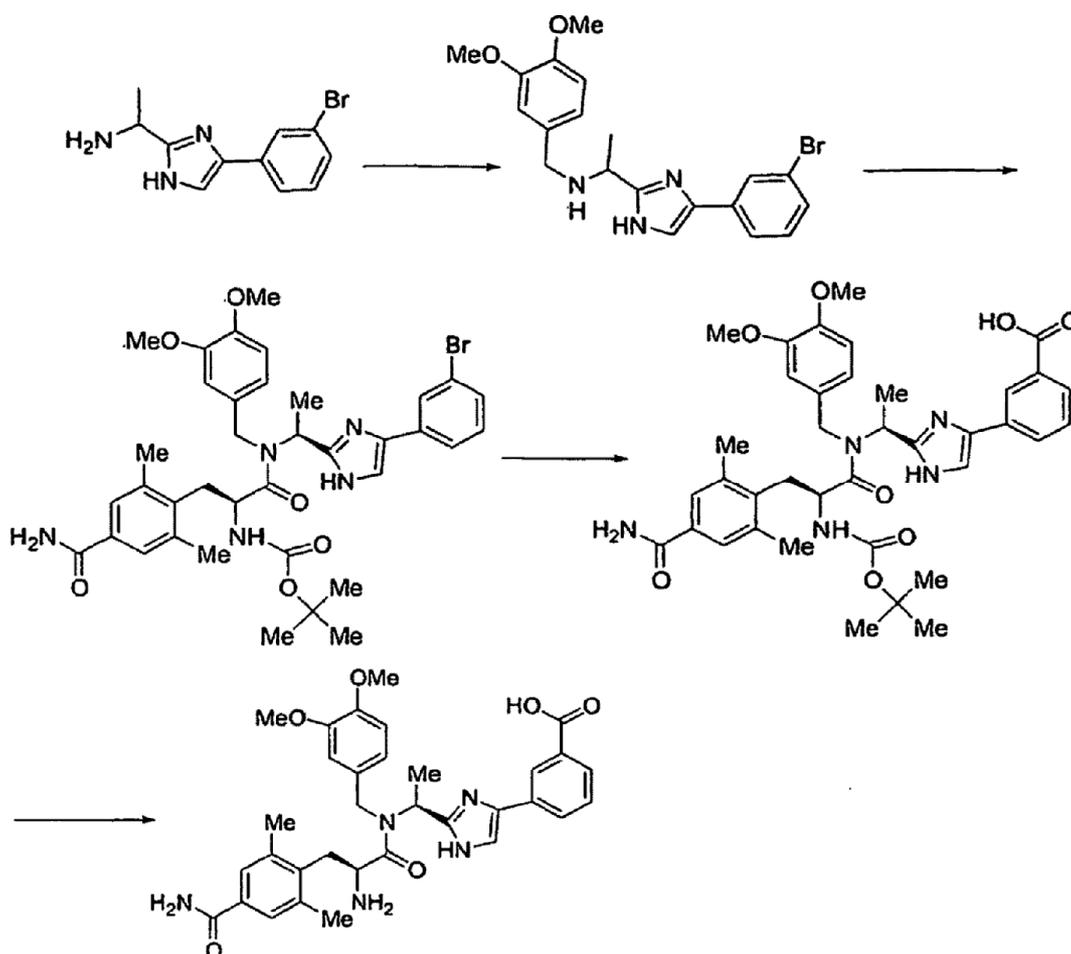
45

50

55

60

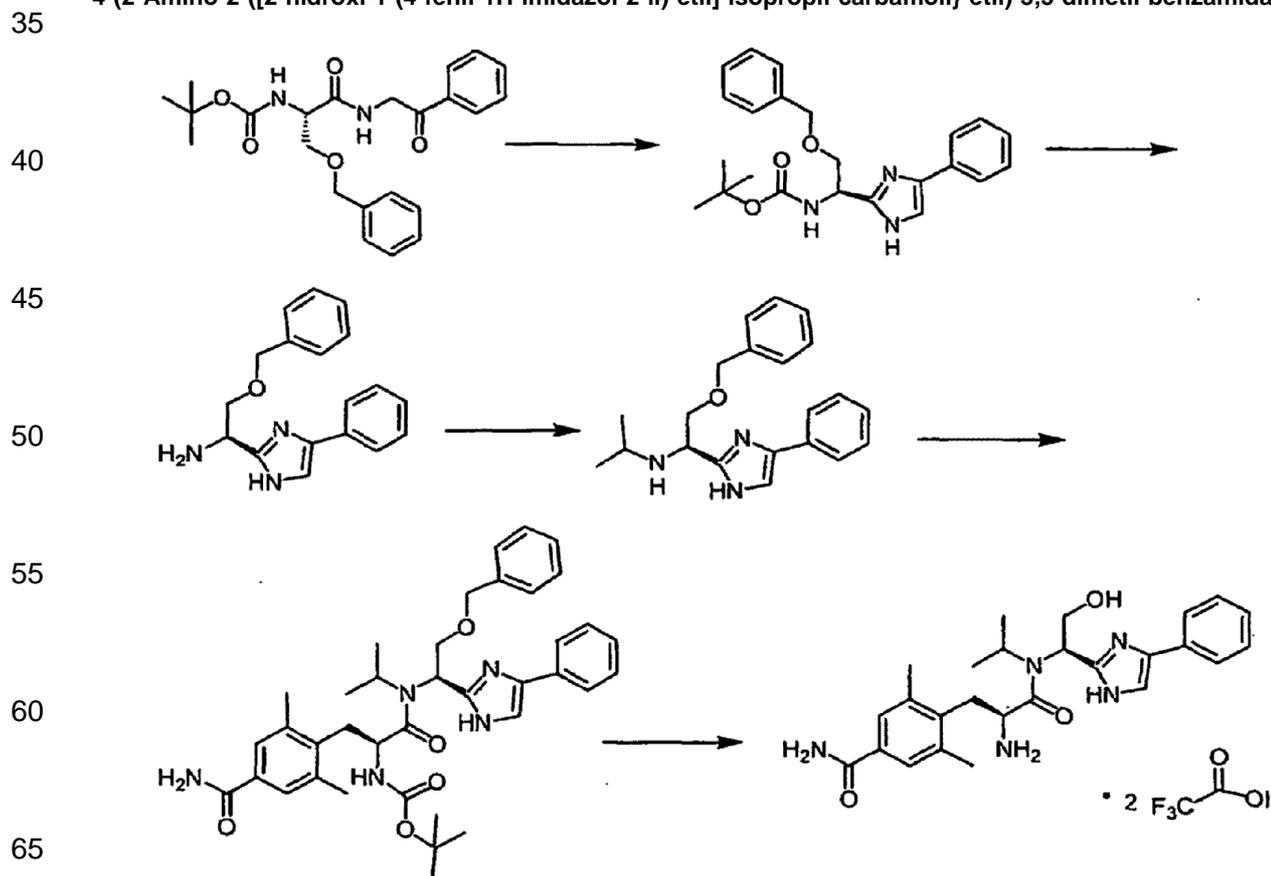
65



- A. **1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, y los materiales de partida y reactivos sustituidos de forma apropiada, se preparó 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.
- 5 B. **{1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina.** Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, y sustituyendo 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina, se preparó el producto.
- 10 C. **Éster terc-butílico del ácido [1-[[{1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoi]l]-2-(4-carbamoi]l-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** en el Comp. **1e**, sustituyendo {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina con el Comp. **1d** y sustituyendo ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi]l-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-propiónico, se preparó el producto.
- 15 D. **Ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi]l-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico.** A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-[[{1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoi]l]-2-(4-carbamoi]l-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (290 mg; 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (262 mg; 1,9 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. En este momento, se añadieron $Pd(OAc)_2$ (8,9 mg; 0,04 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg; 0,083 mmol). Después, se burbujeó monóxido de carbono a través de la mezcla resultante durante 10 min a ta, la reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y después se separó. Después, la fase acuosa se lavó con una segunda porción de EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó a pH 5 con ácido cítrico 2 N y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4 x). Estos últimos extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el producto en bruto (HPLC: 87% a 254 nm).
- 20
- 25 E. **Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoi]l-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico.** El ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi]l-2,6-dimetilfenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, dando el compuesto del título.
- 30

Ejemplo 14

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



- 5 A. **Éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico.** El producto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y sustituyendo N- α -BOC-*L*-serina bencil éster con N- α -CBZ-*L*-alanina.
- 10 B. **Éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico.** Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1a** en el Comp. **1b**, el éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico se convirtió en el producto.
- 15 C. **[2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etilamina.** El éster terc-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, dando el producto.
- 20 D. **[2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-amina.** Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1c** en el Comp. **1d**, se convirtió [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etilamina en el producto.
- 25 E. **Éster terc-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** en el Comp. **1e**, sustituyendo [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropilamina con Comp. **1d** y sustituyendo ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el producto.
- 30 F. **4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-etil)-3,5-dimetil-Benzamida (sal TFA).** Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,287 g, 0,439 mmol) en cloroformo (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 0,62 ml (4,4 mmol) de yodotrimetilsilano. La reacción, que se enturbió inmediatamente, se calentó lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 16 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo a 5-10 °C y se trató con 100 ml de MeOH. La mezcla inactivada se agitó a 5-10 °C durante 30 min, se retiró del baño de hielo, se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío, obteniendo 0,488 g de un residuo de color naranja que se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Las fracciones de interés se combinaron y la muestra se liofilizó, proporcionando 0,150 g (59%) de 4-(2-amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropilcarbamoil]-etil)-3,5-dimetil-benzamida (sal TFA) en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 99% @ 254 nm y 100% @ 214 nm). EM (EN⁺) (intensidad relativa): 464,1 (100) (M+1).
- 35

Ejemplo 15

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

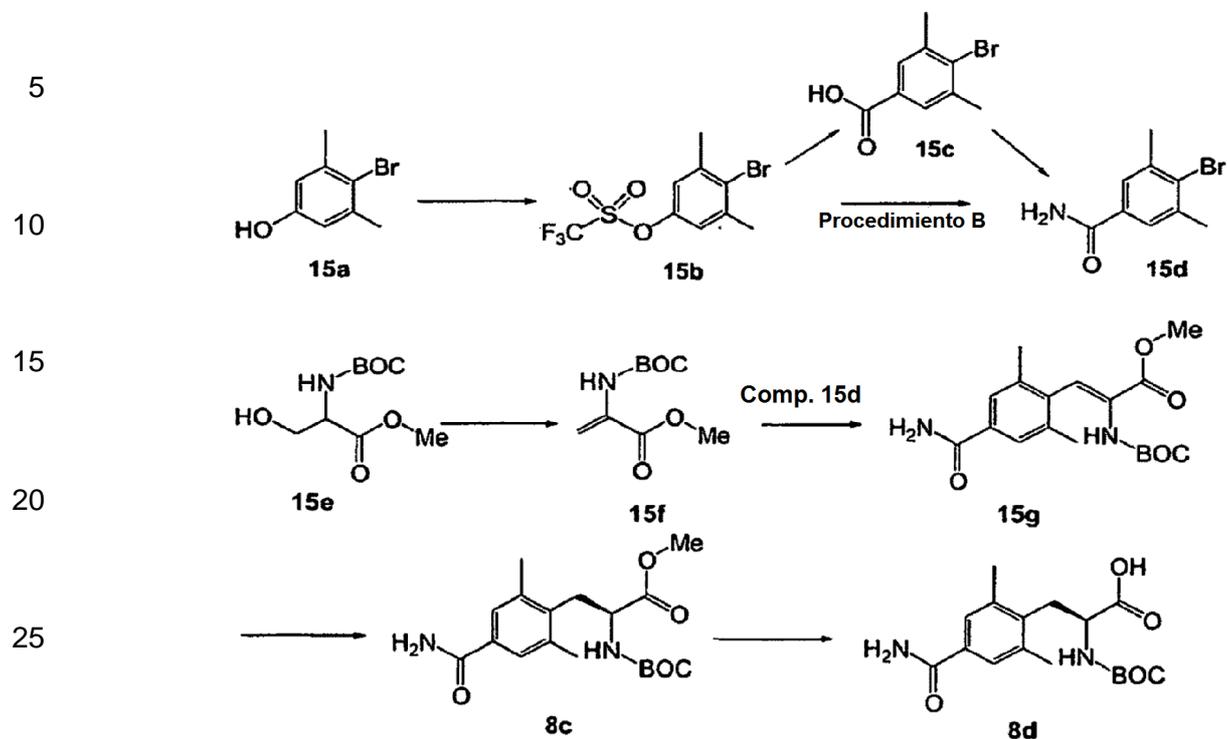
45

50

55

60

65



A. **4-bromo-3,5-dimetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico.** A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmol). Después de la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, HCl 2 N (2 x) y salmuera y después se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación a sequedad proporcionaron el Compuesto **15b** (5,30 g, 95%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

B. **Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico.** A una solución del Compuesto **15b** (6,57 g, 19,7 mmol) en DMF (65 ml) se le añadieron K₂CO₃ (13,1 g, 94,7 mmol), Pd(OAc)₂ (0,44 g, 1,97 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmol). La mezcla resultante se burbujó en CO gaseoso durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un globo de CO(g). La mezcla enfriada se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 6 N acuoso, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado el Compuesto **15c** en bruto en forma de un residuo de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. **4-Bromo-3,5-dimetil-benzamida.** A una suspensión del Compuesto **15c** en DCM (40 ml) se le añadió SOCl₂ (3,1 ml, 42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras la retirada del disolvente por evaporación, el residuo se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió hidróxido de amonio (NH₃ al 28% en agua, 2,8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc y la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (2,90 g, al 65% en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN): δ 2,45 (6H, s), 5,94 (1H, s a), 6,71 (1H, s a), 7,57 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 228,0 (100%) (M+1).

Método B: Una mezcla del Compuesto **15b** (3,33 g, 10 mmol), PdCl₂ (0,053 g, 0,3 mmol), hexametildisilazano (HMDS, 8,4 ml, 40 mmol) y dppp (0,12 g, 0,3 mmol) se burbujó con CO gaseoso durante 5 min y después se agitó en un globo de CO a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, se diluyó con H₂SO₄ 2 N (200 ml) y después se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del filtrado resultante dio un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (1,60 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco.

D. **Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminoacrílico.** A una suspensión de *N*-Boc-serina metil éster (Comp. **15e**, 2,19 g, 10 mmol) y EDC (2,01 g, 10,5 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió CuCl (1,04 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Tras la retirada del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:4 de EtOAc:hexano), dando el Compuesto **15e** (1,90 g, 94%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 6,16 (1H, s), 7,02 (1H, s).

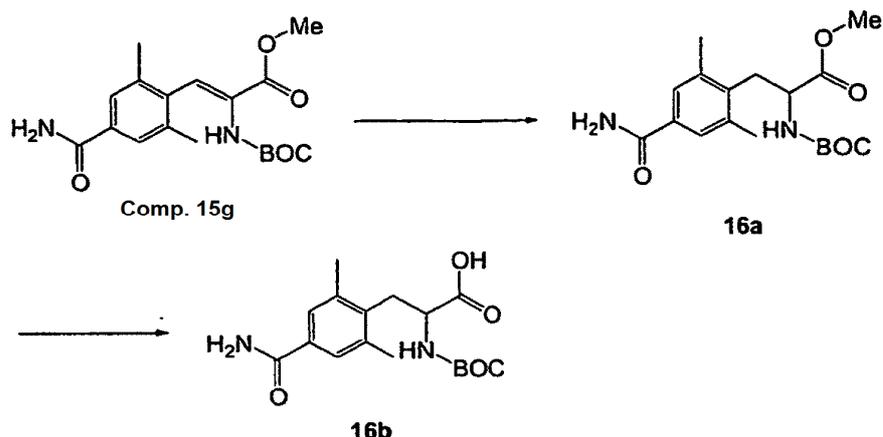
5 **E. (Z)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)acrílico.** Un matraz cargado con el Compuesto **15d** (0,46 g, 2,0 mmol), Compuesto **15f** (0,80 g, 4,0 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,098 g, 0,32 mmol), DMF (8 ml) se purgó 3 veces con N₂ (g). Después de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,074 g, 0,08 mmol) y TEA (0,31 ml, 2,2 mol), la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. En este momento, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se concentró, dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano a EtOAc únicamente), dando el Compuesto **15 g** (0,40 g, 57%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,36 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,56 (2H, s); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6; EM (EN⁺) (intensidad relativa): 349,1 (38%) (M+1).

10 **F. (S)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto **15 g** (0,56 g, 1,6 mmol) en MeOH desgasificado (80 ml) se le añadió [Rh(cod)(*R,R*-D)PAMP)]⁺BF₄⁻ en una corriente de argón. El reactor se cerró herméticamente, se lavó abundantemente con H₂, se agitó a 60 °C en 6498,76 kPa (1000 psi) de H₂ durante 14 d. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano), proporcionando el Compuesto **8c** (0,54 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. e.e.: >99%; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

20 **G. (S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A una solución enfriada en hielo del Compuesto **8c** (0,22 g, 0,63 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 3,5 ml) y se agitó a 0 °C. Tras la finalización de la reacción, la reacción se concentró y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N acuoso enfriado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ durante una noche. La filtración y la evaporación del filtrado a sequedad condujeron al Compuesto **8d** (0,20 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, *J* = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

35 Ejemplo 16

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



60 **A. Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propiónico racémico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto **15 g** (0,68 g, 1,95 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió Pd al 10%-C (0,5 g). El reactor se conectó a un hidrogenador y se agitó en una atmósfera de 351,63 kPa (51 psi) de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a sequedad, dando el Compuesto **16a** (0,676 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. El espectro de RMN ¹H era idéntico al de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, el Compuesto **8c**.

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

(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, se preparó el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico, Compuesto **16b**.

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

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

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

ES 2 596 434 T3

(cont.)

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

ES 2 596 434 T3

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH*)
5	106	496,3	497,2
	107	481,3	482,3
	108	523,3	524,8
	109	509,3	510,4
	110	509,3	510,3
10	111	509,3	510
	112	509,3	510
	113	495,3	496,4
	114	495,3	496,1
15	115	496,28	497,4
	115	496,28	497,4
	116	438,24	439,4
20	117	438,24	439,4
	118	436,2	437,3
	119	394,2	395,2
	120	525,3	526,2
	121	539,3	540,3
	122	521,3	522,3
	123	464	465
25	124	421	422
	125	450,26	451,5
	126	456,23	457,3
	127	487,3	488,5
	128	487,3	488,6
	129	422,2	423,3
30	130	450	451
	131	422,2	423,3
	132	394,2	395,2
	133	464,2	465,3
	134	496,3	497,4
35	135	450,26	451,37
	136	495,3	496,4
	137	447,3	448,4
	138	526,3	527,4
	139	653,4	654,5
40	140	462,3	463,4
	141	488,17	489,16
	142	450,26	451,40
	143	447,3	448,4
	144	419,2	420,3
45	145	496,28	497,32
	146	426,21	427,39
	147	454,21	455,22
	148	477,3	478
	149	488,2	489
50	150	470,3	471
	151	488,2	489
	152	398,2	399
	153	393	394
	154	392	393
55	155	454,21	455,21
	156	470,27	471,36
	157	477,2	478,4
	158	468,2	469,4
	159	496,3	497,4
60	160	429,2	430,4
	161	420,2	421,4
	162	448,3	449,4
65			

ES 2 596 434 T3

(cont.)

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

ES 2 596 434 T3

(cont.)

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

65

(cont.)

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

Ejemplos Biológicos

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

Ejemplo 1

30 *Ensayo de Unión a Receptor Opiode Delta de Cerebro de Rata*

Se sacrifican ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiran sus cerebros y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Los prosencéfalos se separan del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizan los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon[®]. El homogenizado se diluye a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifuga a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspende en el mismo volumen de tampón Tris que contiene MgCl₂ 5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usa para los ensayos de unión de opioide delta. Después de la incubación con el ligando peptídico selectivo delta [³H]DPDPE ~4 nM a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con volumen total de 1 ml, los contenidos de la placa se filtran a través de láminas B filtermat Wallac en un recolector de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se aclaran tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secan en un horno microondas 2 minutos dos veces. A cada área de muestra se añaden 2 x 50 µl de fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de centelleo líquido 1205 BetaPlate LKB (Wallac).

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

Ejemplo 1a

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

Se sacrificaron ratas macho Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, N. Y.) por dislocación cervical y se retiraron sus cerebros y se colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl helado (50 mM, pH 7,4). Se separaron los prosencéfalos del resto del cerebro por una transección coronaria, comenzando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través del punto de unión del mesencéfalo-puente troncoencefálico. Después de la disección, se homogeneizaron los prosencéfalos en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon[®]. El homogenizado se diluyó a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspendió en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl₂ 5 mM con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se usó para el ensayo de unión de opioide delta. Después de la incubación con el ligando selectivo delta [³H]naltrindol 0,1 nM a 25 °C durante 2,5 horas en una placa de 96 pocillos con 1 ml total, se filtraron los contenidos de la placa a través de

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

Ejemplo 2

Ensayo de Unión al Receptor Opiode Mu de Cerebro de Rata

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

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

Ejemplo 2a

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

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

TABLA VII

	Compuesto	r Ki δ^* (nM)	r Ki δ^* Ver, 1a (nM)	r Ki μ^* (nM)	Compuesto	r Ki δ^* (nM)	r Ki δ^* Ver, 1a (nM)	r Ki μ^* (nM)
5								
10	1	13,2		1,1	146			
	2				147			
	3				149			
	4	11, 17		2,41	150			
15	5	630,183		1,19	151			
	6	1,7			152			
	7	0,43,			153			
	8	0,15		0,51	154			
20	9	0,11		0,16	155			
	10				156			
	11	0,54		0,23	157			
	12	0,08			158			
25	13				159			
	14	0,36			160			
	16				162			
30	17	60		0,22	163	4,51		, 0,03
	18	0,38- 14,4		0,75, 1,1	164	120		0,38
	19				165	23,6 5,58,		0,07 0,03,
35	20				166	12,03		0,07
	21				167	10000		3,15
	22				168	8867		5322
40	23				1,69	10000		853
	24				170	32,6		0,48
	25				171	10000		141
	26				172	10000		150
45	27				173	5069		45,7
	29	28		25	175	166		3,60
	30				176	10000		156
50	31				177	255		13,4
	32				178	104		0,6
	33				179	10000		7116
55	34				180	5221		1209
	35				181	341		1,3
	36				182	1859		7
	37				183	604		4
60	38				184	10000		19,5
	39				185	182		6716
65								

(cont.)

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

65

(cont.)

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

65

(cont.)

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

* Los ensayos de unión descritos anteriormente pueden asociarse con un margen de error entre 10 y 20 %.

50 Ejemplo 3

Ensayo de Unión al Receptor Opioide Mu Humano

55 Se homogeneizan membranas de células de Ovario de Hámster Chino que expresan el receptor opioide μ humano (Perkin Elmer N° RBHOMM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con $MgCl_2$ 5 mM) usando un triturador de tejido de vidrio, mano de mortero de Teflón y un Agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de membranas se ajusta a 300 $\mu g/ml$ en tampón de ensayo y se distribuyen 100 μl en cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se solubilizan en DMSO (Pierce), 10 mM, después se diluyen en tampón de ensayo a 6X la concentración final deseada. El ligando, 60 3H -Damgo (Perkin Elmer N° NET-902) también se diluye en tampón de ensayo a 3,6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como la placa de premezcla, se combinan 60 μl del compuesto 6X con 60 μl de 3H -Damgo 3,6 nM. A partir de esta placa de premezcla se transfieren 50 μl a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer N° 6005174) con polietilenimina 0,3 % durante 30 minutos. Los contenidos de la placa de ensayo se filtran a través de la placa de filtro usando un Recolector Filtermate Packard y se lava 3 veces con solución salina 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtro se 65

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

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

Ejemplo 4

Ensayo de Unión al Receptor Opiode Delta Humano

Este ensayo está diseñado para ensayar la capacidad de un compuesto para interferir con la unión de Naltrindol tritiado con el receptor opioide subtipo 2 delta humano. Se homogeneizan membranas de células de Ovario de Hámster Chino que expresan el receptor opioide subtipo 2 delta humano (Perkin Elmer N° RBHOMM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con MgCl₂ 5 mM) usando un triturador de tejido de vidrio, mano de mortero de Teflón y un Agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de las membranas se ajusta a 100 µg/ml en tampón de ensayo y se distribuyen 100 µl a cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se solubilizan en DMSO (Pierce), 10 mM, después se diluyen en tampón de ensayo a 6X la concentración final deseada. El ligando, ³H-Naltrindol (Perkin Elmer N° NET-1065) también se diluye en tampón de ensayo a 6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como la placa de premezcla, se combinan 60 µl del compuesto 6X con 60 µl de ³H-Naltrindol 6 nM. A partir de esta placa de premezcla se transfieren 50 µl a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer N° 6005174) con polietilenimina 0,3 % durante 30 minutos. Los contenidos de la placa de ensayo se filtran a través de la placa de filtro usando un Recolector Filtermate Packard y se lava 3 veces con solución salina 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtro se seca, la parte inferior se sella y se añaden 30 µl de Microscint20 (Packard N° 6013621) a cada pocillo. Se usa un Contador de Centelleo Microplate Topcount-NXT (Packard) para medir las energías emitidas en el intervalo de 2,9 a 35 KeV. Los resultados se comparan con la unión máxima, pocillos que no reciben inhibidores. La unión no específica se determina en presencia de Naltrindol no marcado (Sigma N° 115) 1 µM.

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

TABLA VIII

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

ES 2 596 434 T3

(cont.)

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

(cont.)

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

35

Ejemplo 5

Ensayo Funcional del Receptor Opioide Delta: Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS en Membranas Celulares CHO-hδ, Versión 1

40

Preparación de membranas

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

45

Las membranas se mantuvieron a 4-8 °C. Se añadió una parte de las membranas (1 ml) a 15 ml de tampón de ensayo de unión frío. El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,6, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se guardó en un tubo y se añadieron 10 ml de tampón de ensayo al tubo. El sedimento y tampón se mezclaron con un Polytron.

50

Procedimiento de incubación

55

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

60

Datos

65

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

Ejemplo 6

5 *Ensayo Funcional de Receptor Opiode Delta: Ensayo de Unión de [³⁵S]GTPγS en Membranas Celulares NG108-15, Versión 2*

Preparación de membranas

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

15 Se mantuvieron las membranas a 4-8 °C. Se añadió una parte de membranas (1 ml) a 10 ml de tampón de ensayo de unión frío. El tampón de ensayo contenía Tris 50 mM, pH 7,6, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EGTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron 2 veces y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se guardó en un tubo y se añadieron 10 ml de tampón de ensayo al tubo. El sedimento y tampón se mezclaron con un Polytron.

Procedimiento de incubación

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

Análisis de Datos

30 Se calcularon los siguientes parámetros:

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

40 % de inhibición =
(% de estimulación por SNC80 1 µM - % de estimulación por SNC80 1 µM en presencia de compuesto de ensayo) x 100 / (% de estimulación por SNC80 1 µM - 100)

% de Basal = (estimulado - no específico) * 100 / (basal - no específico).

45 Los valores de CE₅₀ se calcularon usando Prism GraphPad.

Ejemplo 7

50 *Ensayo Funcional del Receptor Opiode Mu: Ensayos de Unión de [³⁵S]GTPγS en membranas celulares CHO-hMOR, Versiones 1 y 2*

55 Se obtuvieron membranas celulares CHO-hMOR de Receptor Biology, Inc. (Baltimore,MD). Se suspendieron aproximadamente 10 mg/ml de proteína de membrana en TRIS-HCl 10 mM pH 7,2, EDTA 2 mM, sacarosa 10 % y la suspensión se mantuvo en hielo. Se añadió 1 ml de membranas a 15 ml de tampón de ensayo de unión frío que contenía HEPES 50 mM, pH 7,6, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM y EDTA 1 mM. La suspensión de membrana se homogeneizó con un Polytron y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó después a 18.000 rpm durante 20 minutos. El sedimento se resuspendió en 10 ml de tampón de ensayo con un Polytron.

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

como no específica en ausencia de agonista; la determinación de unión no específica incluyó GTP γ S no marcado 10 μ M.

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

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

% de inhibición =

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

Los valores de CE₅₀ se calcularon usando Prism GraphPad.

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

25

30

35

40

45

50

55

60

65

TABLA IX

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

ES 2 596 434 T3

(cont.)								
	Compuesto Nº	Ensayo de unión DOR GTP v1 CE50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP v2 CE50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP v2 (%I)	Ensayo de unión MOR GTP v2 CE50 (nM)	Ensayo de unión MOR GTP v2 (%I)	Ensayo de MOR GTP v1 % de Basal	Ensayo de MOR GTP v1 (% I)
	208						475,00	1,00
	209						295,00	10,00
10	210						414,00	10,00
	211						371,00	10,00
	214	26000					295,00	3,00
	215	1060					606,00	1,00
	216	16					666,00	1,00
15	217	82					599,00	1,00
	218	20					599,00	1,00
	219	3560					611,00	1,00
	221	308					427,00	13,00
	223	56					495,00	1,00
20	224	103					694,00	1,00
	225	2190					657,00	1,00
	226		> 10.000	19,71				
	227		>10.000	66,56	60,8	36,00		
	230			48,93				
25	239		> 10.000					
	242		>10.000	91,45				
	246		0,3	47,01	4,5	21,30		
	247		44	41,89				
	248		15	31,72				
30	249		8	20,14				
	250		10	34,93				
	251		18	53,94				
	252		32,1	66,00	4,15	24,00		
	253		1,35	52,00	251	28,00		
35	254		6,27	62,00	316	42,00		
	255		13,1	54,00	3,48	33,00		
	256		>10.000	89,19	13	29,40		
	257		7,4	48,88	3,9	10,96		
	260		>10.000	100,97	1,5	2,89		
40	261		21	30,04	17	5,88		
	267		6	31,76				
	269		86	21,18	48	1,00		
	270		1000	63,51	56	6,61		
	275		3	72,08				
45	286		2,6	34,65				
	287		>10.000	84,50				
	288		>10.000	74,54				
	289		>10.000	86,27				
50	290		>10.000	52,41				
	291		>10.000	96,52				
	295		2,2	71,66	1,4	8,21		
	296		7,9	69,41	2,2	9,35		
55	299		2,3		1,0	12,11		
	300		32		2,6	15,40		
	301		>10.000	109,56	2,6	76,20		
	303		95	23,85	30	1,00		
60	309				23,0	47,00		
	310				3920	51,00		
	311		1,02	41,00				
	312				58,7	35,00		
65	313		5,03	49	50,6	29,00		
	316				24,1	76		

Ejemplo 8

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

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

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

30

TABLA X

Nº de compuesto	Dosis (mg/kg)	Producción Fecal (Nº de sedimentos)						
		control	EAN	compuesto	% de EAN de control	% de compuesto de control	% de compuesto de EAN	
35	18	30	2,3	3,8	3,1	166,7	137,8	82,7
	50	30	2,3	7,0	3,3	304,3	143,5	47,1
	55	30	3,9	14,1	8,3	361,5	212,8	58,9
40	57	30	3,9	14,1	7,6	361,5	194,9	53,9
	58	30	2,3	7,0	3,9	304,3	169,6	55,7
	75	30	3,1	9,1	6,4	293,5	206,5	70,3
	75	30	1,9	3,9	1,4	206,7	73,3	35,5
	78	30	3,6	7,3	3,3	202,8	91,7	45,2
45	79	30	3,6	7,3	7,1	202,8	197,2	97,3
	80	30	3,6	7,3	5,5	202,8	152,8	75,3
	80	30	3,9	13,1	10,3	335,9	264,1	78,6
	85	30	5,4	12,0	7,9	222,2	146,3	65,8
	87	30	7,3	12,9	10,3	176,7	141,1	79,8
50	89	30	5,0	11,6	6,4	232,0	128,0	55,2
	90	30	3,1	12,9	10,3	416,1	332,3	79,8
	91	30	3,1	12,9	8,9	416,1	287,1	69,0
	92	30	3,6	11,1	9,2	308,3	255,6	82,9
	93	30	3,6	11,1	5,0	308,3	138,9	45,0
55	94	30	2,7	9,1	9,4	337,0	348,1	103,3
	95	30	2,7	9,1	8,5	337,0	314,8	93,4
	97	30	7,3	12,9	4,8	176,7	65,8	37,2
	102	30	5,7	15,0	3,4	263,2	59,6	22,7
	103	30	7,3	12,9	10,2	176,7	139,7	79,1
60	107	30	5,7	15,0	13,1	263,2	229,8	87,3
	111	30	7,2	10,3	4,4	143,1	60,8	42,5
	112	30	7,2	10,3	7,2	143,1	100,0	69,9
	114	30	7,2	10,3	7,8	143,1	108,3	75,7
	118	30	5,4	12,0	7,2	222,2	133,7	60,2
65	133	30	5,5	12,1	9,9	220,0	180,0	81,8

(continuada)

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

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

	Nº de sedimentos			Compuesto (mg)								
	Nº de comp.	control	EAN	EAN (% de control)	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0
35												
40	75			235,7								
45	93	2,7	8,3	307,4				6,2			5,5	3,2
	97	6,1	11,6	190,2				14			7,5	3,5
	97	4,8	10,1	210,4				9,1			10,4	2,3
	102	5,3	10,7	201,9				6,9			4,5	2,22
50	114	3,4	10	294,1				9,6			7,7	5,4
	200	3,556	8,8	247,5				8,1			8,2	5,8
	207	5,2	11,4	219,2	11,4			12			4,9	
	207	4,8	8,6	179,2		9,4			8,6		6,7	
	207	3,4	10,8	317,6						7,5	5,5	3,5
55	207	3,6	6,5	180,6				7,3			4,8	3,4
	224	2,2	9,6	436,4			7,6	7,2			4,2	
60												
65												

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

N° de Compuesto	Compuesto (% de control)										Compuesto (% de EAN)									
	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0	30,0	100	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30		
75				223,8			188,1	100						74,7			66,27	38,55		
93				229,6			203,7	119						119			64,66	30,17		
97				226,2			123,0	57						90,1			103	22,77		
97				189,6			216,7	48						64,5			42,06	20,77		
102				130,2			84,9	42						96			77	54		
114				282,4			226,5	159						92,05			93,18	65,91		
200				227,8			230,6	163												
207	219,2			228,8			94,2		100					104,4			42,98			
207		195,8			179,2		139,6			109					100		77,91			
207						220,6	161,8	103								69,44	50,93	32,41		
207				202,8			133,3	94						112,3			73,85	52,31		
224				327,3			190,9							79,17			43,75			

Ejemplo 9

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

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

Tabla XIII

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

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

Ejemplo 10

Ensayo In Vivo: Tránsito del tracto GI superior

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

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

Tabla XIV

Ensayo de Tránsito GI Superior de Ratón (TGISR)

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

Ejemplo 11*Ensayo de hiperalgesia visceral*

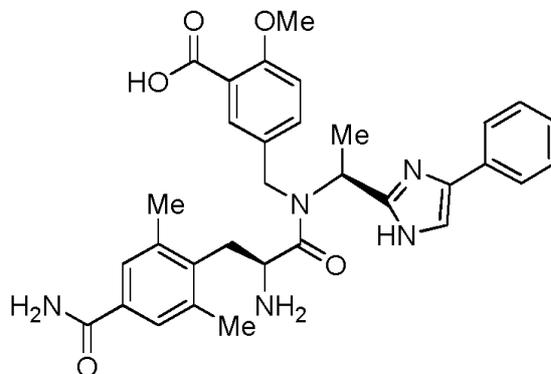
Método: Se implantaron electrodos EMG crónicamente en ratas en los músculos de la pared abdominal anterior. La distensión de un globo intracolónico, usando un aparato de barostato, indujo aumentos en los registros de EMG que se relacionan con la presión. Las respuestas del control se comparan con estimulación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

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

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

Reivindicaciones

1. Una formulación de dosificación farmacéutica adecuado para la administración oral que comprende el compuesto que tiene la estructura:

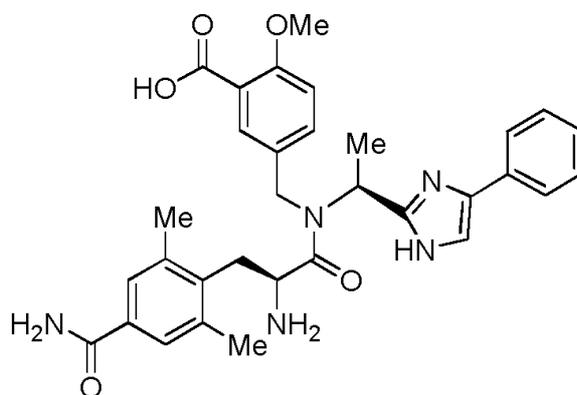


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación es una forma de dosificación sólida.

3. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, formulada como un comprimido.

4. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende alrededor de 100 mg del compuesto que tiene la estructura:



5. La formulación de dosificación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el portador farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente, un aglutinante, un adhesivo, un disgregante, un lubricante, un antiadherente, un deslizante, o una combinación de los mismos.

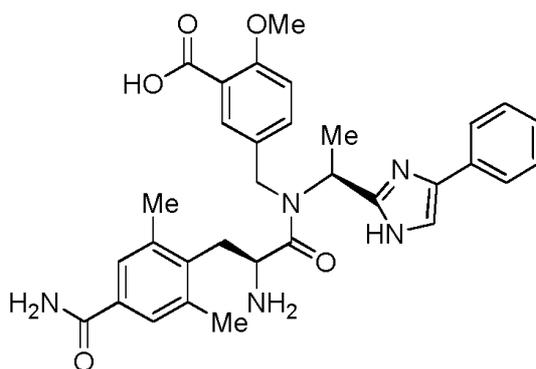
6. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el diluyente se selecciona del grupo consistente de almidón; lactosa; sacarosa; diluyentes basados en sacarosa como azúcar de pastelería, sacarosa más del 7 al 10 por ciento en peso de azúcar invertido, sacarosa más aproximadamente el 3 por ciento en peso de dextrinas modificada; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente el 4 por ciento en peso de azúcar invertido, del 0,1 al 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio; dextrosa; inositol; manitol; sorbitol; celulosa microcristalina; fosfato dicálcico; dihidrato de sulfato de calcio; y trihidrato de lactato de calcio.

7. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el aglutinante y el adhesivo se seleccionan del grupo consistente de goma de acacia; goma de guar; goma de tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidón; materiales celulósicos como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; y aglutinantes solubles en agua o dispersables como ácido algínico y sales del mismo, silicato de magnesio aluminio, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol, ácidos de polisacáridos, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado.

8. La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el disgregante se selecciona del grupo consistente de almidones como almidón de maíz y almidón de patata; glicolatos de almidón sódico; almidones pregelatinizados, como almidón de maíz; arcillas como silicato de magnesio aluminio; celulosas como

carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina; alginatos; gomas como agar, guar, algarrobilla, karaya, pectina y goma de tragacanto; y polivinilpirrolidona reticulada.

- 5 **9.** La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el lubricante y el antiadherente se seleccionan del grupo consistente de estearatos como estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de sodio; ácido esteárico; ceras de talco; stearowet; ácido bórico; cloruro de sodio; DL-leucina; Carbowax 4000; Carbowax 6000; oleato de sodio; benzonato de sodio; acetato de sodio; lauril sulfato de sodio; y lauril sulfato de magnesio.
- 10 **10.** La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el deslizante se selecciona del grupo consistente de talco, almidón de maíz, y sílice.
- 15 **11.** La formulación de dosificación farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un edulcorante, un aromatizante, un colorante, un recubrimiento o una combinación de los mismos.
- 20 **12.** La formulación de dosificación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un método de tratar o mejorar un trastorno mediado por receptores de opioides δ o μ seleccionado de dolor y trastornos gastrointestinales, en donde el método comprende administrar la formulación de dosificación farmacéutica a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 25 **13.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en la que la formulación de dosificación farmacéutica se administra a una frecuencia de una a cuatro administraciones por día.
- 14.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en la que la formulación de dosificación farmacéutica se administra una vez al día.
- 15.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en la reivindicación 12, en la que la formulación de dosificación farmacéutica se administra dos veces al día.
- 30 **16.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12-15 en la que el trastorno es un síndrome diarreico.
- 17.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que el dolor es dolor visceral.
- 35 **18.** La formulación de dosificación farmacéutica para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que el trastorno es síndrome del intestino irritable con diarrea predominante.
- 40 **19.** Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la estructura:



- 55 en la que la sal es una sal clorhídrica, bromhídrica, yodhídrica, perclórica, sulfúrica, nítrica, fosfórica, acética, propiónica, glicólica, láctica, succínica, maleica, fumárica, málica, tartárica, cítrica, benzoica, mandélica, metanosulfónica, hidroxietanosulfónica, bencenosulfónica, oxálica, pamoica, 2-naftalenosulfónica, p-toluenosulfónica, ciclohexanosulfámica, salicílica, sacarínica, de ácido trifluoroacético, de benzatina, de cloroprocaína, de colina, de dietanolamina, de etilendiamina, de meglumina, de procaína, de aluminio, de calcio, de litio, de magnesio, de potasio, de sodio, o de cinc.

- 60 **20.** La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 19, en la que la sal es una sal clorhídrica, bromhídrica, yodhídrica, perclórica, sulfúrica, nítrica, fosfórica, acética, propiónica, glicólica, láctica, succínica, maleica, fumárica, málica, tartárica, cítrica, benzoica, mandélica, metanosulfónica, hidroxietanosulfónica, bencenosulfónica, oxálica, pamoica, 2-naftalenosulfónica, p-toluenosulfónica, ciclohexanosulfámica, salicílica, sacarínica, o de ácido trifluoroacético.
- 65

21. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 19, en la que la sal es una sal de benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o cinc.

5

22. Una composición que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 19-21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 2

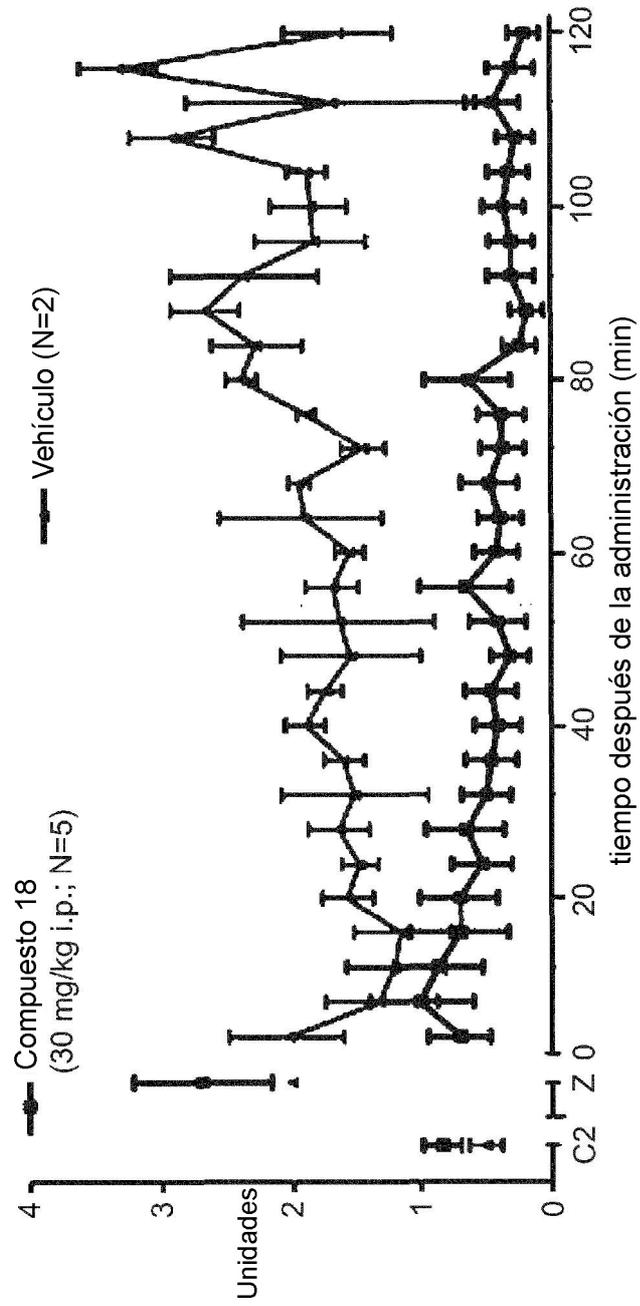
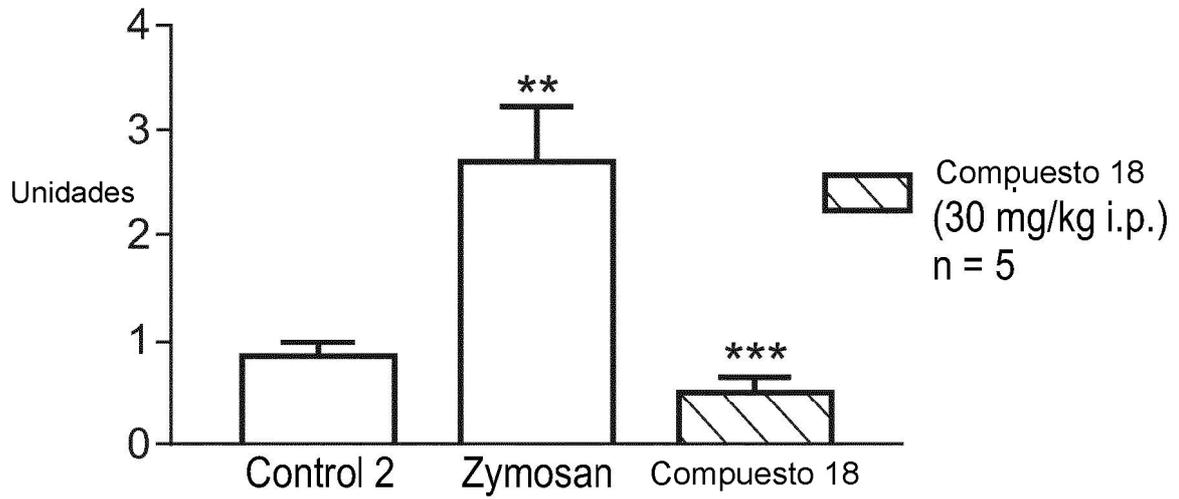


FIG. 3



** = $P < 0.01$ frente a Control 2

*** = $P < 0.001$ frente a Zymosan