

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 085**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12	(2006.01) A61K 31/421	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 307/14	(2006.01)	
A61K 31/341	(2006.01)	
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/41	(2006.01)	
A61K 31/4192	(2006.01)	
A61K 31/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013** **E 13172137 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2813502**

54 Título: **Antagonistas del receptor de bradiquinina y composiciones farmacéuticas que los contienen**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2017

73 Titular/es:
DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via S. Martino Della Battaglia 12
20122 Milano, IT

72 Inventor/es:
BECCARI, ANDREA ROSARIO;
BIANCHINI, GIANLUCA;
FANI, MICHELA;
ZIPPOLI, MARA y
LIBERATI, CHIARA

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 621 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de bradiquinina y composiciones farmacéuticas que los contienen

5 **Breve descripción de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles en la prevención o tratamiento de síntomas y trastornos asociados con la ruta de la bradiquinina B₁ y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

El nonapéptido bradiquinina (BQ) y el decapeptido calidina (CD) fisiológicamente relacionado son péptidos vasoactivos endógenos, generados como componentes de corta vida del sistema calicreína-quinina. Desempeñan un papel clave en la regulación de procesos fisiológicos normales en los sistemas nervioso periférico (SNP) y central (SNC) y son efectores de varias respuestas inflamatorias, incluyendo broncoconstricción, extravasación plasmática, liberación de prostaglandinas y leucotrienos, contracción y relajación de la musculatura lisa y nocicepción [Austin C. E. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1997) **272**, 11420-11425; Hess J. F. *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992) **184**, 260-268]. En condiciones fisiopatológicas se producen rápidamente niveles elevados de quininas a partir de quinínógenos precursores en circulación por la acción enzimática de serina proteasas similares a tripsina, calicreína y calicreína tisular.

Las quininas ejercen su acción interaccionando con dos receptores de superficie celular, el receptor de Bradiquinina B₁ (BQB1R) y el receptor de Bradiquinina B₂ (BQB2R), que pertenecen a la superfamilia GPCR 7TM.

25 Los BQB2R se expresan constitutivamente en la mayoría de los tipos de células y tejidos y actúan como mediadores en la mayoría de los efectos agudos debido a la BQ y CD después de su producción en el plasma y en los tejidos, respectivamente. Los BQB1R se expresan constitutivamente mal en condiciones fisiológicas y se inducen después de lesiones inflamatorias o estímulos nocivos, aunque datos recientes muestran la presencia de BQB1R constitutivos en el SNC de rata y ratón, haciendo que el BQB1R sea una diana farmacológica particularmente atractiva. La sobreproducción de quininas en condiciones fisiopatológicas está implicada en la patogénesis de varios trastornos clínicamente relevantes, incluyendo dolor, inflamación, hipotensión, asma, colitis, rinitis, pancreatitis, septicemia y artritis reumatoide [Leeb-Lundberg L. M. F. *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (2005) **57**, 57, 27-77]. La BQ está también implicada en procesos inflamatorios periféricos asociados con la enfermedad de Alzheimer [Huang H. M. *et al.*, *J. Neurochem.* (1995) **64**, 761-766] y Yong Y. *et al.* en el crecimiento de diversos tumores sólidos [Stewart J. M. *Curr. Pharm. Design* (2003) **9**, 2036-2042]. El papel de las quininas, especialmente el de la BQ, en el dolor y la inflamación está bien documentado [Marceau F. *et al.* *Nat. Rev. Drug Discov.* (2004) **3**, 845-852] y ha impulsado el desarrollo de antagonistas de BQ potentes y selectivos. El BQB1R es una diana atractiva para tratar la inflamación, ya que está ausente en los tejidos normales en la mayoría de los sistemas, pero es inducible después de daño tisular bajo el control de citocinas inflamatorias, rutas de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, *de las siglas en inglés* Mitogen-Activated Protein Kinases) y algunos factores de transcripción tales como el factor nuclear κB (FN-κB). El BQB1R es más resistente que el BQB2R a la desensibilización [Marceau F. *et al.* *Pharmacol. Rev.* (1998) **50**, 357-386] haciendo que el antagonismo de BQB1R esté más adaptado a sistemas inflamatorios crónicos o persistentes que el antagonismo de BQB2R. Además, se ha demostrado que las quininas ejercen un papel cardioprotector que está mediado por los BQB2R [Heitsch H. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) **12**, 759-770] como lo demuestran los agonistas de BQB2R en el alivio de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y cardiopatía isquémica que plantea preocupaciones acerca del uso clínico de los antagonistas de BQB2R.

Sobre esta base, se han iniciado diversos programas de investigación para la identificación de nuevos receptores de BQB1 que se unen a ligandos no peptídicos, reemplazando a antagonistas peptídicos clásicos. En los últimos años estos esfuerzos se han intensificado con la expectativa de que agentes terapéuticos útiles con propiedades antiinflamatorias proporcionen alivio de enfermedades mediadas por una ruta del receptor de BQ [Bock M. G. *et al.* *Current Opinion in Chem. Biol.* (2000) **4**, 401-406]. Los antagonistas de BQB1R no peptídicos que han aparecido en la bibliografía desde el año 2000 y diversas de las estructuras desveladas, generadas por diferentes laboratorios y que pertenecen a diferentes clases químicas, comparten todos el grupo farmacóforo "RN-SO₂-fenilo" [Marceau F. *TRENDS Pharmacol. Sc.* (2005) **26**, 116-118] que ha permitido derivar una hipótesis de acoplamiento al receptor de BQB1 humano y sugiere similitudes estructurales y un modo de acción molecular preferencial dentro de los compuestos seleccionados.

En los últimos años se han desvelado diversas clases de antagonistas no peptídicos de BQB1R. Diversas compañías farmacéuticas han reivindicado tres clases principales;

1) derivados de N-(arilsulfonyl)aminoácidos [Sanofi WO9725315 (1997); Novartis WO 00075107 (2000) y WO02092556 (2002); Bayer AG WO03007958 (2003); Elan Pharmaceuticals WO03093245 (2003); Lab. Fournier SA FR2840897 (2003); Merck & Co. INC. WO2004/054584 (2004)];

2) derivados de biarilo [Pharmacoepia Inc. WO0105783 (2001); Merck & Co. INC. US2004034064 (2004),

US2004029920 (2004), US 2004063761 (2004)];

3) derivados de benzodiazepina [Merck & Co. INC. WO02099388 (2002)].

5 4) derivados de dihidropiridina como antagonistas de bradiquinina [Pfizer Inc. W096/06082].

5) derivados de sulfonilquinoxalona [US 2006/0293332].

10 No obstante, es necesario encontrar nuevas clases de antagonistas del receptor de bradiquinina B1 debido a su alto potencial terapéutico.

Los autores de la presente invención han identificado una nueva clase de compuestos que actúan como antagonistas selectivos de BQB1R.

15 **Sumario de la invención**

Los autores de la presente invención han descubierto ahora una nueva clase de compuestos que tienen actividad como antagonistas selectivos del receptor de bradiquinina B1. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de patologías dependientes de las rutas del receptor de bradiquinina B1.

20 **Descripción de las figuras:**

La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas, expresadas en ng/ml, de 3-metil-N-(2-metoxibencil)-N-(((1R)-1-(4-metilfenil))-2-oxo-2-[(2R)-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) amino]etil)butanamida (compuesto 8 (R,R)) a lo largo del tiempo después de administración oral para cada uno de los tres sujetos analizados (R1, R2 y R3).

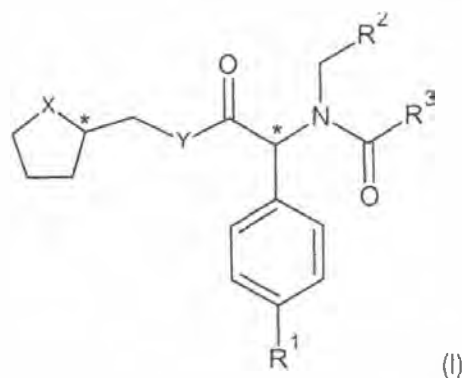
La Figura 2 muestra las concentraciones plasmáticas, expresadas en ng/ml, del compuesto 8 (R,R) a lo largo del tiempo después de administración oral como un promedio de los valores obtenidos para cada uno de los tres sujetos analizados.

La Figura 3 muestra la comparación entre las concentraciones plasmáticas, expresadas en ng/ml, del compuesto 8 (R,R) a lo largo del tiempo después de administración IV (IV) y oral (XOS).

La Figura 4 muestra el perfil cinético en plasma o cerebro después de administración IV para evaluar la penetración cerebral.

35 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamento:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

45 X e Y son diferentes el uno del otro y son O o NH;
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

alquilo C₁-C₆, preferiblemente alquilo C₁-C₃, más preferiblemente metilo;
50 cicloalquilo C₃-C₆, preferiblemente ciclopropilo;
y haloalquilo C₁-C₃.

Preferiblemente, dicho haloalquilo C₁-C₃ es un metilo sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferiblemente seleccionado entre Cl y F. Más preferiblemente, dicho haloalquilo C₁-C₃ se selecciona entre

fluoro-metilo; difluoro-metilo y trifluoro-metilo. Una identidad particularmente preferida de dicho haloalquilo C₁-C₃ es trifluorometilo.

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- alquilo C₁-C₈, preferiblemente alquilo C₃-C₅;
 - cicloalquilo C₃-C₆, preferiblemente seleccionado entre cicloalquilo C₅ o C₆; preferiblemente dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir;
 - fenilo sin sustituir o sustituido con al menos un grupo seleccionado entre un -O-alquilo C₁-C₄, preferiblemente metoxi y alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo; más preferiblemente cuando dicho fenilo está sustituido con un -O-alquilo C₁-C₄, el último grupo está en posición orto del anillo fenilo.
 - benzotiofeno, preferiblemente benzotiofen-3-ilo; y
 - un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionado entre piridina y pirrol.

10

15 Preferiblemente, dicho anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en piridina y pirrol. Más preferiblemente, dicho anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en N-metilpirrol, preferiblemente N-metil-pirrol-2-ilo y piridin-3-ilo.

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20
- alquilo C₁-C₈, preferiblemente alquilo C₂-C₄;
 - (CH₂)_mCOCH₃, en el que m es un número entero comprendido entre 1 y 4, preferiblemente 2.
 - (CH₂)_n-Z, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 3, preferiblemente 1 y Z se selecciona entre el grupo que consiste en dialquilamina, preferiblemente di-alquilamina C₁-C₃, más preferiblemente dimetilamina; cicloalquilo C₃-C₆, entre los cuales cicloalquilo C₅ se prefiere particularmente; benzotriazol, preferiblemente benzotriazol-1-ilo; isoindol-1,3(2H)-diona-2-ilo; imidazol, preferiblemente imidazol-4-ilo; triazol, preferiblemente 1,2,3-triazol-1-ilo; indol, preferiblemente indol-1-ilo; furano, preferiblemente furan-2-ilo; y fenilo, estando el último sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, preferiblemente F, o alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo, O-alquilo C₁-C₃, preferiblemente metoxi, más preferiblemente metoxi en la posición 2 del anillo fenilo, y alquilamino C₁-C₃, preferiblemente dimetilamino;
 - cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, preferiblemente F, y alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo;
 - 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo;
 - fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo; hidroxilo; halo, preferiblemente F; y nitro.
- 25
- 30
- 35

40 Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo o radical alquilo de cadena lineal o ramificada. Son alquilos ramificados preferidos de acuerdo con la presente invención isopropilo, isobutilo o terc-butilo.

45 La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento, significa aquellas sales de compuestos de la invención que son seguras y eficaces para uso sistémico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en compuestos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables, véase BERGE ET AL, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977).

Se prefiere particularmente si la sal es un tartrato o clorhidrato o una sal de lisina.

50 De acuerdo con una realización preferida de la invención, X es O e Y es NH.

De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, también junto con la realización anterior, en dichos compuestos de fórmula I, R¹ se selecciona entre metilo, ciclopropilo y trifluorometilo. Son los más preferidos entre estos compuestos aquellos en los que R¹ es metilo.

55 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con cualquiera de las realizaciones anteriores, en los compuestos anteriores de fórmula I, R² se selecciona entre alquilo C₃-C₅; cicloalquilo C₅ o C₆; fenilo sin sustituir o sustituido con metoxi o metilo; benzotiofen-3-ilo; N-metil-pirrol-2-ilo y piridin-3-ilo. Son particularmente preferidos entre estos los compuestos en los que R² se selecciona entre el grupo que consiste en: metoxifenilo, preferiblemente 2-metoxifenilo, metilfenilo, preferiblemente 3-metilfenilo o 4 metilfenilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 2-metiletilo, piridin-3-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los más preferidos entre estos compuestos son aquellos en los que R² se selecciona entre 2-metoxifenilo.

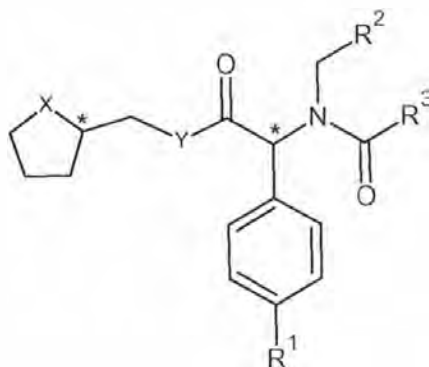
60

65 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también junto con cualquiera de las realizaciones anteriores, en los compuestos anteriores de fórmula I, R³ se selecciona entre: alquilo C₂-C₄; 4-il-butan-2-ona; -CH₂-Z, en el que Z es dimetilamino, ciclopentilo, benzotriazol-1-ilo, isoindol-1,3(2H)-diona-2-ilo, imidazol-4-ilo,

1,2,3-triazol-1-ilo, indol-1-ilo, furan-2-ilo o fenilo, sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, metilo, metoxi y dimetilamino; cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F y metilo; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, hidroxilo, F y nitro; dimetilamino.

5 Se prefieren particularmente entre estos compuestos, compuestos en los que R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; 2-metilen-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona; N,N-dimetil-1-metilenamina; 4-metilen-1*H*-imidazol; 4-il-butan-2-ona; 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol; bencilo; 2-metoxibencilo; 2-metilbencilo; 3-metilbencilo; 4-metilbencilo; 2,3-difluorobencilo; 4-fluorobencilo; 2,6-difluorobencilo; 10 4-N,N-dimetilaminobencilo; 4-metilfenilo; 4-hidroxifenilo; 4-nitrofenilo; 2-nitrofenilo; 4-fluorofenilo; 2-metilenfurano; etilo; butilo; isobutilo; fenilo; 4,4-difluorociclohexilo; ciclohexilo; ciclopentilo; ciclobutilo; ciclopropilo; 1-il-2-metilciclopropano; metilenciclopentilo. Incluso se prefieren más entre estos compuestos aquellos en los que R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; bencilo; 2,3-difluorobencilo; 2,6-difluorobencilo; 2-metilenfurano; 2-metilbencilo; 2-metilen-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona; 4-metilen-1*H*-imidazol; 15 2-metoxibencilo; butilo; isobutilo; ciclopentilo; 3-metilbencilo; 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol y N,N-dimetil-1-metilenamina. Los más preferidos entre estos compuestos son compuestos en los que R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; 4-metilen-1*H*-imidazol; 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol e isobutilo.

20 De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, en los compuestos de fórmula I:



X es O;

25 Y es NH;

R¹ se selecciona entre metilo, ciclopropilo y trifluorometilo, preferiblemente metilo;

R² se selecciona entre metoxifenilo, preferiblemente 2-metoxifenilo, metilfenilo, preferiblemente 3-metilfenilo o 4-metilfenilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo, 2-metiletilo, piridin-3-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; 2-metilen-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona; N,N-dimetil-1-metilenamina; 4-metilen-1*H*-imidazol; 4-il-butan-2-ona; 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol; bencilo; 2-metoxibencilo; 2-metilbencilo; 3-metilbencilo; 4-metilbencilo; 2,3-difluorobencilo; 4-fluorobencilo; 2,6-difluorobencilo; 4-N,N-dimetilaminobencilo; 4-metilfenilo; 4-hidroxifenilo; 4-nitrofenilo; 2-nitrofenilo; 4-fluorofenilo; 2-metilenfurano; etilo; butilo; isobutilo; fenilo; 4,4-difluorociclohexilo; ciclohexilo; ciclopentilo; ciclobutilo; ciclopropilo; 1-il-2-metilciclopropano; metilenciclopentilo.

35 Se seleccionan compuestos particularmente preferidos de fórmula I de acuerdo con la invención, representados en la Tabla I, entre:

- 40 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida (compuesto número 1)
 2-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto número 2)
 2-(2,3-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto número 3)
 45 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}furan-2-carboxamida (compuesto número 4)
 2-(2,4-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto número 5)
 2-(2,6-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto número 6)
 50 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida (compuesto número 7)
 3-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}butanamida

- (compuesto número 8)
 2-(2-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida
 (compuesto número 9)
 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 10)
 5 2-(dimetilamino)-N-(2-metoxibencil)-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 11)
 2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 12)
 10 2-(2-metoxifenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 13)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)pentanamida (compuesto número 14)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)ciclopentanocarboxamida (compuesto número 15)
 15 4-hidroxi-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)benzamida (compuesto número 16)
 4-oxo-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)pentanamida (compuesto número 17)
 20 2-(3-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 18)
 2-(4-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 19)
 25 4-metil-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)benzamida (compuesto número 20)
 2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 21)
 4-fluoro-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)benzamida (compuesto número 22)
 30 4,4-difluoro-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)ciclohexano carboxamida (compuesto número 23)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)propanamida (compuesto número 24)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)ciclobutanocarboxamida (compuesto número 25)
 35 N-(2-metoxibencil)-2-nitro-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)benzamida (compuesto número 26)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)ciclopropanocarboxamida (compuesto número 27)
 40 N-(2-metoxibencil)-4-nitro-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)benzamida (compuesto número 28)
 2-((4-dimetilamino)fenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 29)
 N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (compuesto número 30)
 45 2-(1*H*-indol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 31)
 N-(ciclopentilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 32)
 50 N-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 33)
 N-(ciclohexilamino)-2-(dimetilamino)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 34)
 55 2-(dimetilamino)-N-(3-metilbencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 35)
 N-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 36)
 N-(ciclohexilmetil)-2-fenil-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 37)
 60 2-metil-N-(3-metilbencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)ciclopropano carboxamida (compuesto número 38)
 N-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-2-(dimetilamino)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 39)
 N-(ciclohexilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida (compuesto número 40)
 65 N-(2-etilbutil)-2-(2-metilfenil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida

(compuesto número 41)

N-(2-etilbutil)-2-(4-fluorofenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 42)

2-(dimetilamino)-N-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}

5 acetamida (compuesto número 43)

N-(ciclopentilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 44)

N-(ciclopentilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 45)

10 2-(2-metilfenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 46)

N-(ciclopentilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil}2-fenilacetamida (compuesto número 47)

N-(ciclohexilmetil)-2-ciclopentil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

15 (compuesto número 48)

2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metilpropil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 49)

N-(2-etilbutil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclohexanocarboxamida

(compuesto número 50)

20 2-ciclopentil-N-ciclopentilmetil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida

(compuesto número 51)

N-(2-metoxibencil)-N-[1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil]-3-metilbutanamida

(compuesto número 52)

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]

25 etil}acetamida (compuesto número 53)

N-[(2-metoxibencil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil}3-metilbutanamida

(compuesto número 54)

N-(2-metoxibencil)-N-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetato

30 (compuesto número 55)

Son particularmente preferidos entre estos compuestos, los compuestos número 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 18, 30, 31, 32, 34, 52, 53, 54 y 55.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención comprenden dos átomos quirales, indicados en la fórmula I con un asterisco, que dan origen a una diversidad de estereoisómeros.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden estar en diferentes configuraciones estéricas, tales como *R,S*; *S,S*; *S,R* o *R,S*.

La presente invención se refiere a los compuestos anteriores como estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos.

Como se mostrará en la sección experimental, los inventores de la presente invención han descubierto que, sorprendentemente, la configuración *R,R* se corresponde con un aumento notable en la actividad biológica de los compuestos de la invención. Por lo tanto, se prefieren particularmente los compuestos mencionados anteriormente de fórmula I en los que los dos átomos quirales están ambos en configuración *R*.

Los más preferidos entre estos compuestos son aquellos en los que los dos átomos quirales de fórmula I están en la configuración *R,R*.

Los compuestos 1 a 55 enumerados anteriormente son potentes antagonistas del receptor de BQB1. Como se describirá con detalle en el Ejemplo 56, todos los compuestos se analizaron en un ensayo de exploración de alto rendimiento (HTS, del inglés *high-throughput screening*) basado en células para el BQB1R humano y han mostrado una actividad antagonista para este receptor específico a una concentración en el intervalo micromolar bajo. Adicionalmente, todos los compuestos se han analizado en un ensayo de movilización de calcio y han mostrado actividad como antagonistas del receptor de BQB1. La Tabla II muestra los diferentes valores de CI50 obtenidos para la mayoría de los compuestos analizados.

Por tanto, un segundo objeto de la presente invención son los compuestos anteriores de fórmula (I) para su uso como antagonistas del receptor de BQB1, preferentemente del receptor de BQB1 humano.

Esta actividad también se ha confirmado en experimentos *in vivo* realizados en el compuesto representativo 3-metil-N-(2-metoxibencil)-N-[(1*R*)-1-(4-metilfenil)]-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}butanamida (compuesto 8 (*R,R*)), como se describe en el Ejemplo 57.

Con detalle, la evaluación de la actividad *in vivo* del compuesto se realizó analizando el potencial de inhibición del compuesto 8 (*R,R*) en caso de alodinia mecánica usando el modelo de dolor por constricción crónica. El compuesto mostró fuerte actividad inhibitoria sobre la alodinia.

- 5 Adicionalmente, como se muestra en el Ejemplo 58, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención tienen un perfil farmacocinético óptimo.

Por tanto, los compuestos de la invención son particularmente adecuados para usar en terapia.

- 10 Un tercer objeto de la presente invención son los compuestos anteriores para su uso en la prevención, reducción del riesgo, mejora y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad del receptor de BQB1.

Como ya se ha indicado anteriormente en los antecedentes de la invención, el receptor de BQB1 es responsable de la patogénesis de trastornos que implican dolor e inflamación.

- 15 Preferentemente, dichas enfermedades asociadas a la actividad del receptor de BQB1 se seleccionan entre enfermedades relacionadas con dolor, preferentemente seleccionadas del grupo que consiste en dolor visceral; dolor neuropático, preferentemente neuralgia posherpética o lesión de nervios; síndromes de dolor central causados por una lesión del sistema nervioso; síndromes de dolor posquirúrgico; dolor de huesos y articulaciones, dolor por movimientos repetitivos; dolor dental; dolor por cáncer; dolor miofascial; fibromialgia; dolor perioperatorio; dolor crónico; dismenorrea; dolor asociado a angina de pecho y dolor inflamatorio.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, dicho dolor visceral es dolor asociado a pancreatitis, cistitis o cólico renal.

- 25 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dicho dolor neuropático es neuralgia posherpética o lesión nerviosa.

- 30 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dicho dolor miofascial es lesión muscular.

- 35 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dicho dolor inflamatorio es dolor asociado a artrosis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, gota, vías respiratorias hiperreactivas, enfermedades de las vías respiratorias, entre las que particularmente se prefieren asma, asma alérgica, broncoconstricción, asma ocupacional, exacerbación del asma por virus o bacterias, otros asma no alérgicas, "síndrome sibilante del lactante", enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Preferentemente, dicha enfermedad pulmonar obstructiva crónica comprende enfisema, ARDS, bronquitis, neumonía, neumoconiosis, rinitis alérgica y vasomotora. Preferentemente, dichas neumoconiosis comprenden aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, tabacosis y bisinosis.

- 40 En una realización alternativa preferida de la invención, dicha enfermedad asociada a la actividad del receptor de BQB1 es una afección inflamatoria y/o neuropática, preferentemente seleccionada de enfermedades intestinales inflamatorias, trastornos inflamatorios de la piel, edema resultante de quemaduras, esguinces y fracturas; edema y angioedema cerebral; vasculopatía diabética; neuropatía diabética; retinopatía diabética; síntomas diabéticos asociados a insulinitis; enfermedad hepática; esclerosis múltiple; enfermedad cardiovascular; insuficiencia cardiaca congestiva; infarto de miocardio; enfermedades neurodegenerativas; epilepsia; choque séptico; cefalea incluyendo cefalea en brotes, migraña incluyendo el uso profiláctico y agudo; traumatismo craneal cerrado; cáncer; septicemia; gingivitis; osteoporosis; hiperplasia benigna y vejiga hiperactiva.

- 50 De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichas enfermedades intestinales inflamatorias son enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa o uveítis.

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dichos trastornos inflamatorios de la piel son psoriasis y eccema.

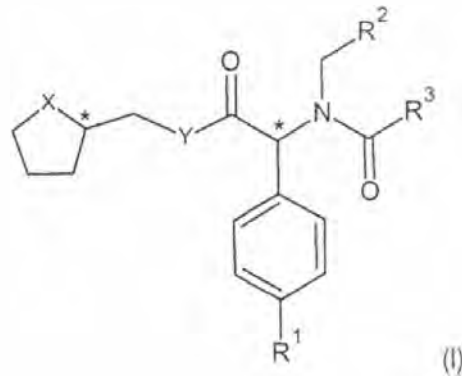
- 55 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dicha enfermedad cardiovascular es aterosclerosis.

- 60 De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, dichas enfermedades neurodegenerativas son enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

Lo más preferible es que los compuestos de fórmula I se usen para la prevención, reducción de riesgo, mejora y/o tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal y aterosclerosis.

- 65 Adicionalmente, lo más preferible es que el compuesto se use para la prevención, reducción del riesgo, mejora y/o tratamiento de neuropatía diabética y enfermedad de Alzheimer.

Un cuarto objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I):



5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X e Y son diferentes el uno del otro y son O o NH;

10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

alquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 .

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 - alquilo C_1-C_8 ;
 - cicloalquilo C_3-C_6 ;
 - fenilo sin sustituir o sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -O-alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4 ;
 - benzotiofeno;
 - un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionado entre piridina y pirrol.

20

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 - alquilo C_1-C_8 ;
 - $(CH_2)_mCOCH_3$, en el que m es un número entero comprendido entre 1 y 4;
 - $(CH_2)_n-Z$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 3, y Z se selecciona entre el grupo que consiste en dialquilamina, cicloalquilo C_3-C_6 , benzotriazol, isoindol-1,3(2H)-diona-2-ilo, imidazol, triazol, indol, furano y fenilo, estando el último sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 y alquilamino C_1-C_3 ;
 - cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y alquilo C_1-C_3 ;
 30 - 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo;
 - fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, halo y nitro,

30

con la condición de que dicho compuesto no se seleccione entre:

- 35 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-metoxifenil)metil]-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 40 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil-N-(2-tienilmetilo);
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-(2-furanilmetil)-N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil-N-(3-piridinilmetilo);
 45 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil-N-(2-tienilmetilo);
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-furanil)metil]-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-metoxifenil)metil]-N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 50 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-(2-furanil)metil)-N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil];
 1H-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil)metil]amino]etil)-N-(2-tienilmetilo).

De acuerdo con una realización preferida, X es O e Y es NH.

De acuerdo con una realización preferida adicional, R¹ se selecciona entre metilo, ciclopropilo y trifluorometilo y/o R² se selecciona entre metoxifenilo, metilfenilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo, 2-metiletilo, piridin-3-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo y/o R³ se selecciona entre: alquilo C₂-C₄; 4-il-butan-2-ona; -CH₂-Z en la que Z es dimetilamino, ciclopentilo, benzotriazol-1-ilo, isoindol-1, 3(2*H*)-diona-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, indol-1-ilo, furan-2-ilo o fenilo, sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, metilo, metoxi y dimetilamino; cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F y metilo; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, hidroxilo, F y nitro; dimetilamino.

Preferiblemente, R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metilen-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, N,N-dimetil-1-metilenamina, 4-metilen-1*H*-imidazol, 4-il-butan-2-ona, 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol, bencilo, 2-metoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2,3-difluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 4-N,N-dimetilaminobencilo, 4-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilenfurano, etilo, butilo, isobutilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-il-2-metilciclopropano, metilenciclopentilo.

Se seleccionan compuestos particularmente preferidos de fórmula I de acuerdo con la invención entre:

2-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 2-(2,3-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil)furan-2-carboxamida;
 2-(2,4-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-{2,6-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-{2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida;
 3-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}butanamida;
 2-(2-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-{1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-(dimetilamino)-N'(2-metoxibencil)-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-{1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-(2-metoxifenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclopentanocarboxamida;
 4-hidroxil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
 4-oxo-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;
 2-(3-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-(4-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 4-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
 2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 4-fluoro-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
 4,4-difluoro-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclohexano carboxamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}propanamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclobutanocarboxamida;
 N-(2-metoxibencil)-2-nitro-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclopropanocarboxamida;
 N-(2-metoxibencil)-4-nitro-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
 2-[(4-dimetilamino)fenil]-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-acetamida;
 2-(1*H*-indol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclopentilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclohexilamino)-2-(dimetilamino)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-(dimetilamino)-N-(3-metilbencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-fenil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 2-metil-N-(3-metilbencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclopropano carboxamida;
 N-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-2-(dimetilamino)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
 N-(2-etilbutil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

N-(2-etilbutil)-2-(4-fluorofenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
2-(dimetilamino)-N-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil} acetamida;

- 5 N-(ciclopentilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
N-(ciclopentilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
2-{2-metilfenil}-N-(piridin-3-ilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
N-(ciclopentilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil}2-fenilacetamida;
N-(ciclohexilmetil)-2-ciclopentil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
10 2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metilpropil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
N-(2-etilbutil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]etil}ciclohexanocarboxamida;
2-ciclopentil-N-ciclopentilmetil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
N-(2-metoxibencil)-N-[1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil]-3-metilbutanamida;
2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]-
15 etil}acetamida;
N-[(2-metoxibencil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil}3-metilbutanamida;
acetato de N-(2-metoxibencil)-N-[(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino]etil]-2-(1*H*-1,2,3-
triazol-1-ilo);

20 De acuerdo con una realización preferida, los compuestos anteriores están en la configuración *R,R* o como una mezcla de estereoisómeros.

Un quinto objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende, como el principio activo, al menos un compuesto de fórmula I de la invención en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con una realización preferida, dicha composición farmacéutica es para la prevención,
25 reducción del riesgo, mejora y/o tratamiento de una enfermedad asociada a la actividad del receptor de BQB1, como se define anteriormente.

De acuerdo con una realización, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula I como el (los) único(s) principio(s) activo(s). De acuerdo con una realización alternativa, dicha composición farmacéutica contiene al menos uno de los compuestos anteriores de fórmula I en asociación con al menos otro principio activo distinto. De acuerdo con una realización preferida de la invención, también en combinación con las realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas pueden ser para administración intravesical, intravenosa,
30 tópica u oral.

35 Los compuestos de la invención de fórmula (I) se formulan convenientemente en composiciones farmacéuticas usando técnicas y excipientes convencionales, tales como los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" MACK Publishing, Nueva York, 18ª ed., 1990.

Un sexto objeto de la presente invención es un método terapéutico para la prevención, reducción del riesgo, mejora y/o
40 tratamiento de dichas enfermedades asociadas a la actividad del receptor de BQB1, como se define anteriormente, que comprende la administración del compuesto anterior de Fórmula I a un sujeto que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como los únicos principios activos en combinación con otros compuestos terapéuticamente activos.
45

La administración de los compuestos de la invención puede efectuarse por instilación intravesical, por inyección intravenosa, en embolada, en preparaciones dermatológicas (cremas, lociones, pulverizaciones y pomadas), por inhalación así como por vía oral en forma de cápsulas, comprimidos, jarabe, formulaciones de liberación controlada y similar.
50

La dosis diaria promedio depende de diversos factores, tales como la gravedad de la enfermedad, el estado, la edad, el sexo y el peso del paciente. La dosis generalmente variará de 1 a 1500 mg de compuestos de fórmula (I) al día opcionalmente dividida en administraciones múltiples.

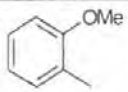
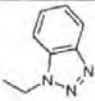
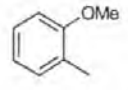
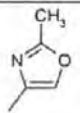
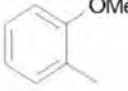

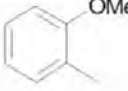
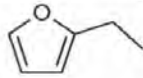
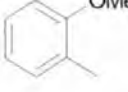
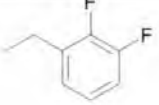
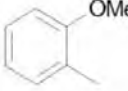
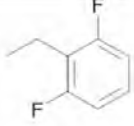
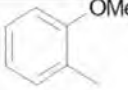
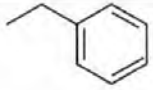
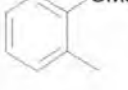
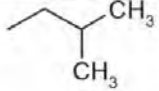
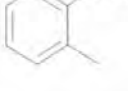
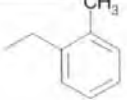
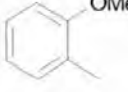
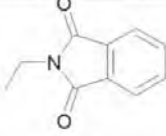
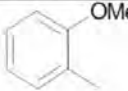
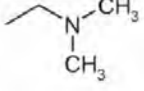
55 Ejemplos

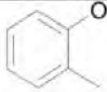
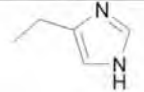
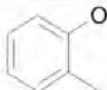
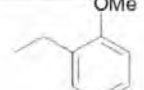
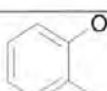
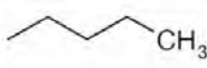
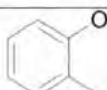
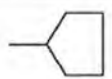
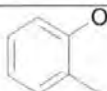
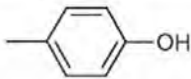
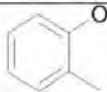
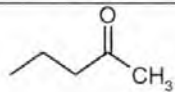
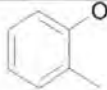
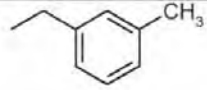
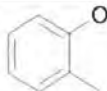
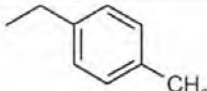
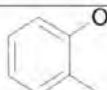
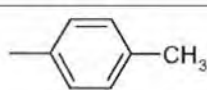
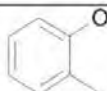
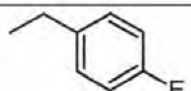
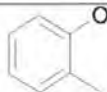
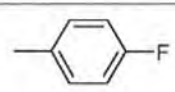
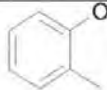

La presente invención se ilustrará por medio de los siguientes ejemplos que no se consideran limitantes del alcance de la invención.

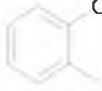
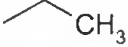
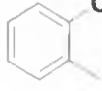

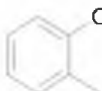
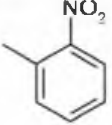
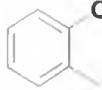

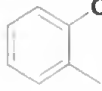
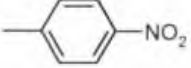
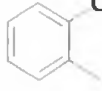

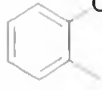
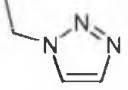
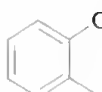
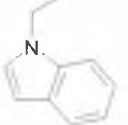
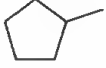
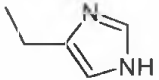

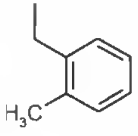

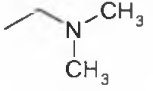
60 Síntesis de los compuestos 1-55 de la invención.

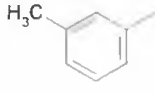
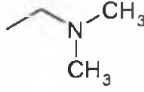

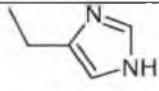

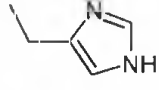
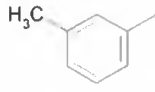
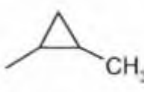
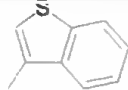
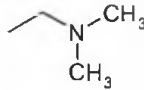
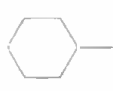
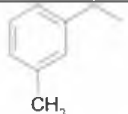
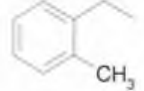
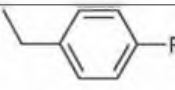
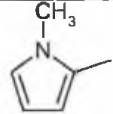
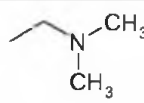
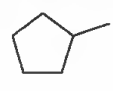
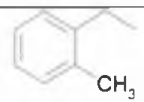
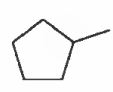
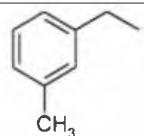
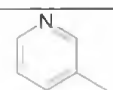
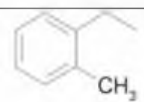
Los compuestos de fórmula 1 en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen las identidades identificadas la Tabla I se han sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos.

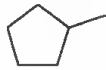
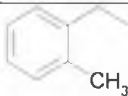
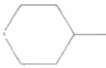

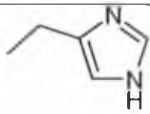

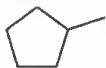


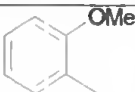
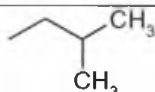
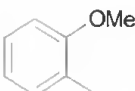
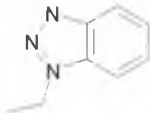
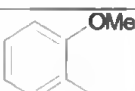
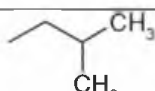
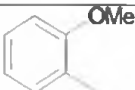
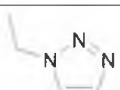
65

Compuesto N.º	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
1	O	NH	CH ₃		
2	O	NH	CH ₃		
3	O	NH	CH ₃		
4	O	NH	CH ₃		
5	O	NH	CH ₃		
6	O	NH	CH ₃		
7	O	NH	CH ₃		
8	O	NH	CH ₃		
9	O	NH	CH ₃		
10	O	NH	CH ₃		
11	O	NH	CH ₃		

Compuesto N.º	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
12	O	NH	CH ₃		
13	O	NH	CH ₃		
14	O	NH	CH ₃		
15	O	NH	CH ₃		
16	O	NH	CH ₃		
17	O	NH	CH ₃		
18	O	NH	CH ₃		
19	O	NH	CH ₃		
20	O	NH	CH ₃		
21	O	NH	CH ₃		
22	O	NH	CH ₃		
23	O	NH	CH ₃		

Compuesto N.º	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
24	O	NH	CH ₃		
25	O	NH	CH ₃		
26	O	NH	CH ₃		
27	O	NH	CH ₃		
28	O	NH	CH ₃		
29	O	NH	CH ₃		
30	O	NH	CH ₃		
31	O	NH	CH ₃		
32	O	NH	CH ₃		
33	O	NH	CH ₃		
34	O	NH	CH ₃		

Compuesto N.º	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
35	O	NH	CH ₃		
36	O	NH	CH ₃		
37	O	NH	CH ₃		
38	O	NH	CH ₃		
39	O	NH	CH ₃		
40	O	NH	CH ₃		
41	O	NH	CH ₃	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH ₂ -	
42	O	NH	CH ₃	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH ₂ -	
43	O	NH	CH ₃		
44	O	NH	CH ₃		
45	O	NH	CH ₃		
46	O	NH	CH ₃		

Compuesto N.º	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃
47	O	NH	CH ₃		
48	O	NH	CH ₃		
49	O	NH	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
50	O	NH	CH ₃	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH ₂ -	
51	O	NH	CH ₃		
52	O	NH			
53	O	NH	CF ₃		
54	O	NH	CF ₃		
55	NH	O	CH ₃		

Materiales y métodos

5 Todos los disolventes y reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Fluorochem y Alfa Aesar y se usaron sin purificación adicional. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en el disolvente indicado con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en un instrumento Bruker Avance3 400 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) en relación con el patrón interno. Las abreviaturas usadas son de la siguiente manera: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, dd = dobletes de doblete, a = ancho. Las constantes de acoplamiento (valores de *J*) se dan en hercios (Hz). Se registraron espectros de HPLC

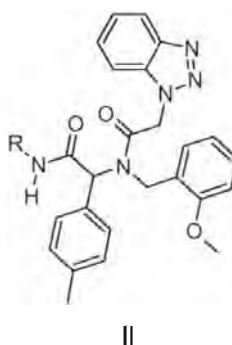
10 analítica-EM en un Thermo Finnigan Surveyor acoplado con un aparato Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS y equipado con una columna de fase inversa C18 (10 µ, 150 mm x 4,6 mm) Phenomenex Gemini. La mezcla de eluyente consistió en tampón formiato amónico 10 mM (pH 4,2)/ácido fórmico y acetonitrilo usado de acuerdo con el gradiente de 90:10 a 10:90 a un caudal de 1 ml/min. Todos los experimentos de EM se realizaron usando ionización por electronebulización (IEN) en modo de ion positivo. Se registraron espectros de CG-EM en un aparato Thermo Finnigan

15 TRACE GC acoplado con un Thermo Finnigan DSQ Single Quadrupole como detector y equipado con sílice condensado en una columna Restek Rxi-5 Sil EM (30 x 0,25 mm). Método del instrumento: temperatura 60 °C (parada de 1 minuto) a 320 °C a 15 °C/min. Caudal: 1,2 ml/min. Gas portador: He. Modo de inyección: dividido (120:1). Volumen de inyección: 1 µl. Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa en un sistema de HPLC Waters Delta Prep con software Empower y equipado con una columna C18 Phenomenex Gemini Axia Packet (5 µ, 100 x 21,2 mm).

La mezcla de eluyente consistió en tampón formiato amónico 10 mM (pH 3,5)/ácido fórmico y se usó acetonitrilo de acuerdo con el gradiente de 90:10 a 10:90 a un caudal de 10 ml/min. Se realizaron separaciones quirales en cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Sistema dirigido a EM Waters Prep 100 SFC equipado con una columna CHIRALPAK AD-H Guard Semi-Prep (5 μ , 250 x 10 mm); mezcla de eluyente 20:80 de MeOH/CO₂, caudal = 5 ml/min].

5 Se registraron rotaciones ópticas en un polarímetro Perkin Elmer modelo 241 y los valores de $[\alpha]_D^{25}$ se dan en 10⁻¹ grad·cm²·g⁻¹. Todas las reacciones se supervisaron por cromatografía en capa fina (TLC) realizada en placas de gel de sílice Grace Resolv Davisil de 250 μ m de espesor, 60 F₂₅₄, visualizado usando UV (254 nm) o tinciones, tales como KMnO₄, *p*-anisaldehído y molibdato amónico de cerio (CAM). Se realizaron purificaciones cromatográficas sobre
10 columnas de gel de sílice con sílice 60 Grace Resolv Davisil.

Procedimiento General 1 para la síntesis de compuestos de fórmula II



15 Etapa 1 - Preparación de ácido [(1*H*-benzotriazol-1-ilacetil)(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético (Intermedio A)

20 A una solución de 4-metilbenzaldehído (4,38 g, 36 mmol) en 130 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente, se le añadieron 1-(2-metoxifenil)metanamina (5 g, 36 mmol) y cianuro de trimetilsililo (5,2 ml, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente hasta que los materiales de partida se habían consumido por completo según se juzgó por TLC (90:10 de éter de petróleo/acetato de etilo) y análisis de CG. La mezcla se inactivó con 40 ml de cloruro de amonio saturado, se agitó durante 15 min, se añadió con 100 ml de agua y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión
25 reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (90:10 de éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar [(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acetoneitrilo en forma de un aceite de color rojo (6,1 g, r = 64 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 6,91-6,85 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,03 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,95 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 266,85 (M+1), 240,04 (M-HCN+1).

30 Un tubo de presión Ace se cargó con 5 g (18,8 mmol) de [(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acetoneitrilo y 40 ml de 1,4-dioxano. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron cuidadosamente 80 ml de HCl al 37 % a la mezcla. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla se añadió cuidadosamente a una mezcla de hielo/agua, y para precipitar el producto a la mezcla ácida se le añadió una solución 5 M de NaOH hasta un pH = 5.
35 El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío a 50 °C para proporcionar ácido [(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético en forma de un sólido de color blanco (4,7 g, r = 87 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,33-7,26 (m, 4H), 7,17 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 6,93 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,20 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 286,23 (M+1).

40 A una solución enfriada (T = 0 °C) de ácido 1*H*-benzotriazol-1-ilacético (435 mg, 2,46 mmol) en 10 ml de DCM seco, se le añadieron 2 gotas de DMF seca. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (253 μ l, 2,95 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en 4 ml de DMF
45 seca y se añadió gota a gota a una solución que contenía 702 mg (2,46 mmol) de ácido [(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético y 360 mg (2,95 mmol) de DMAP disuelta en DMF seca (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se añadió lentamente en 20 ml de agua y el precipitado formado se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua (5 ml) y se secó al vacío a 50 °C, produciendo el intermedio A en forma de un sólido de color blanco (732 mg, r = 67 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,8 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,63 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,43-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 7,08 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 6,95 (m, 2H), 6,00 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz), 5,61 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz), 5,40 (s, 1H), 4,82 (d, 1H, *J* = 17,8 Hz), 4,57
50 (d, 1H, *J* = 17,8 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 445,34 (M+1).

Etapa 2 - Reacción de acoplamiento

El Intermedio A (0,05 mmol) se disolvió en DCM seco (2 ml) y se distribuyó 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (TMCE, 0,1 mmol) en la solución. La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la adición de trietilamina (TEA, 0,1 mmol) y el reactivo de amina adecuado (0,065 mmol) a la solución, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por TLC, generalmente con la mezcla de eluyente 5:1 de DCM/EtOH. La mezcla de reacción se lavó con una solución al 5 % de K₂CO₃ (1 ml) y después con agua (1 ml). La fase orgánica se evaporó con un evaporador de purga y los productos en bruto así obtenidos se calificaron por HPLC-EM y se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa.

Ejemplo 1

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida (compuesto 1)

Siguiendo el procedimiento general I, partiendo de 1-(tetrahidrofurano-2-il)metanamina (7,7 µl, 1,5 equiv.), el compuesto 1 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18,0 mg, r = 70 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (s a, NH) 8,04 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,73-7,48 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,33-7,00 (m, 6H), 6,98-6,87 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 5,62-5,50 (m, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,92-3,50 (m, 6H), 3,26-3,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,32 (m, 4H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 528,10 (M+1).

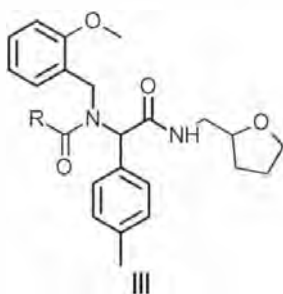
Ejemplo 1a

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{[(1*R*)-1-(4-metilfenil)]-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 1 (*R,R*))

El Compuesto 1 (*R,R*) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto 1.

Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para el intermedio C partiendo de ácido (2*R*)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido 1*H*-benzotriazol-1-ilacético. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (s a, NH) 8,04 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,73-7,48 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,33-7,00 (m, 6H), 6,98-6,87 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,72 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 5,58 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 4,84 (d, 1H, *J* = 18,4 Hz), 4,70 (d, 1H, *J* = 18,4 Hz), 3,92-3,50 (m, 6H), 3,26-3,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,32 (m, 4H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 528,34 (M+1). [α]_D²⁵ = -38,98° (c = 0,118 en MeOH).

Procedimiento general 2 para la síntesis de compuestos de fórmula III



Etapa 1 - Preparación de sal clorhidrato de 2-(2-metoxibencil)amino-2-(4-metilfenil)-*N*-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)acetamida (Intermedio B)

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido [(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético (2,19 g, 7,68 mmol), 80 ml de 1,4-dioxano y 16 ml de una solución 1 M de NaOH. A la solución resultante se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O, 2,83 g, 13 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se retiró a presión reducida; la solución acuosa se ajustó a pH = 4 con una solución 3 M de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, produciendo ácido [(*tert*-butoxicarbonil)(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético en forma de un aceite de color blanco (2,72 g, r = 92 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN¹⁺) *m/z*: 386,37 (M+1).

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,9 g (7,52 mmol) de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético, 140 ml de diclorometano y 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron 2,3 g (12 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDO) y 1,62 g (12 mmol)

de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Después se añadieron 1,32 ml (12,8 mmol) de 1-(tetrahydrofurano-2-il)metanamina y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se completó (análisis de HPLC-EM). La solución se lavó con agua (2 x 70 ml), una solución 1 M de HCl (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo.

El aceite se recogió en 30 ml de éter dietílico y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con *n*-hexano (20 ml) y se trituró a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio B en forma de un sólido de color pardo (2,3 g, r = 77 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,68 (s a, 2H), 8,72 (s a, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,17 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 6,93 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 4,82 (s a, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90-1,11 (m, 4H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 369,17 (M+1).

15 Etapa 2 - Reacción de acoplamiento

El Intermedio B se disolvió en CHCl₃ y se extrajo con una solución acuosa al 5 % de NaOH y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El ácido carboxílico reactivo (0,065 mmol) se disolvió en DCM seco (2 ml) y se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (TMCE, 0,13 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron TEA (0,13 mmol) y el intermedio B en forma de amina libre (0,05 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por TLC (3:2 de *n*-hexano/acetato de etilo). La mezcla se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaOH (1 ml) y después agua (1 ml). La fase orgánica se evaporó con un evaporador de purga y los productos en bruto se calificaron por HPLC-EM, y se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa.

25 Ejemplo 2

2-metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 2)

30 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico, el compuesto 2 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo oscuro (16 mg, r = 68 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,61 (M+1).

35 Ejemplo 2a

2-Metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-oxazol-4-carboxamida (compuesto 2 (*R,R*))

40 El compuesto 2 (*R,R*) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto 2.

Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio C partiendo del ácido (2*R*)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico. EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,59 (M+1).

Ejemplo 3

2-(2,3-Difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)-acetamida (compuesto 3)

50 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (2,3-difluorofenil)acético, el compuesto 3 se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (20 mg, r = 78 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 523,51 (M+1).

55 Ejemplo 3a

2-(2,3-Difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 3 (*R,R*))

60 El compuesto 3 (*R,R*) se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto 3.

Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para el intermedio C, partiendo de ácido (2*R*)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido (2,3-difluorofenil)acético. EM (EN¹⁺) *m/z*: 523,48 (M+1).

Ejemplo 4

***N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}furan-2-carboxamida (compuesto 4)**

5 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido furan-2-carboxílico, el compuesto 4 se obtuvo en forma de un aceite incoloro (18 mg, r = 79 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 463,42 (M+1).

Ejemplo 4a

10 ***N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]amino]etil}furan-2-carboxamida (compuesto 4 (*R,R*))**

15 El compuesto 4 (*R,R*) se obtuvo en forma de un sólido claro pegajoso siguiendo purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto 4.

20 Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para intermedio C partiendo de ácido (2*R*)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido furan-2-carboxílico. EM (EN¹⁺) *m/z*: 463,43 (M+1).

Ejemplo 5

25 **2-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida (compuesto 5)**

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (2,4-difluorofenil)acético, el compuesto 5 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (13 mg, r = 49 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 523,44 (M+1).

Ejemplo 6

30 **2-(2,6-Difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 6)**

35 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (2,6-difluorofenil)acético, el compuesto 6 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo oscuro (12 mg, r = 51 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 523,41 (M+1).

Ejemplo 6a

40 **2-(2,6-difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-amino]etil}acetamida (compuesto 6 (*R,R*))**

45 El compuesto 6 (*R,R*) se obtuvo en forma de un aceite de color rojo después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereoisomérica del compuesto 6.

50 Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para intermedio C, partiendo de ácido (2*R*)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido (2,6-difluorofenil)acético. EM (EN¹⁺) *m/z*: 523,23 (M+1).

Ejemplo 7

55 ***N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida (compuesto 7)**

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido fenilacético, el compuesto 7 se obtuvo en forma de un sólido vítreo (19 mg, r = 81 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 487,52 (M+1).

Ejemplo 7a

60 ***N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida (compuesto 7 (*R,R*))**

65 El compuesto 7 (*R,R*) se obtuvo en forma de un sólido claro pegajoso siguiendo purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereoisomérica del compuesto 7.

Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para intermedio C partiendo de ácido (2R)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto **7a** se preparó siguiendo el procedimiento general 3 partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido fenilacético. EM (EN¹⁺) *m/z*: 487,33 (M+1).

5

Ejemplo 8

3-Metil-N-(2-metoxibencil)-N-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]butanamida (compuesto 8)

10

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 3-metilbutanoico, el compuesto **8** se obtuvo en forma de un sólido claro pegajoso (17 mg, *r* = 77 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 453,32 (M+1).

Ejemplo 8a

15

3-Metil-N-(2-metoxibencil)-N-[(1R)-1-(4-metilfenil)]-2-oxo-2-[(2R)-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil]-butanamida (compuesto 8 (R,R))

20

El compuesto **8 (R,R)** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto **8**.

Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para intermedio C, partiendo de ácido (2R)-amino(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-il]metanamina. Después, el compuesto **8a** se preparó siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido 3-metilbutanoico. EM (EN¹⁺) *m/z*: 453,13 (M+1).

25

Ejemplo 9

2-(2-Metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]acetamida (compuesto 9)

30

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (2-metilfenil)acético, el compuesto **9** se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (18 mg, *r* = 74 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 501,63 (M+1).

35

Ejemplo 10

2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-N-(2-metoxibencil)-N-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]acetamida (compuesto 10)

40

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isindol-2-il)acético, el compuesto **10** se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (18 mg, *r* = 65 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 556,63 (M+1).

Ejemplo 11

2-(Dimetilamino)-N-(2-metoxibencil)-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]acetamida (compuesto 11)

45

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (dimetilamino)acético, el compuesto **11** se obtuvo en forma de un aceite de color rojo pálido (15 mg, *r* = 71 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 454,23 (M+1).

50

Ejemplo 12

2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)-N-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]acetamida (compuesto 12)

55

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 1*H*-imidazol-4-ilacético, el compuesto **12** se obtuvo en forma de un sólido claro (17 mg, *r* = 70 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 477,52 (M+1).

Ejemplo 13

2-(2-Metoxifenil)-N-(2-metoxibencil)-N-[(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)]acetamida (compuesto 13)

60

Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (2-metoxifenil)acético, el compuesto **13** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, *r* = 76 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 517,51 (M+1).

65

Ejemplo 14

***N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)pentanamida (compuesto 14)**

5 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido pentanoico, el compuesto 14 se obtuvo en forma de un aceite incoloro (17 mg, r = 74 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 453,56 (M+1).

Ejemplo 15

***N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)ciclopentanocarboxamida (compuesto 15)**

10 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido ciclopentanocarboxílico, el compuesto 15 se obtuvo en forma de un aceite incoloro (16 mg, r = 71 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 467,53 (M+1).

Ejemplo 16

4-Hidroxi-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)benzamida (compuesto 16)

20 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4-hidroxi benzoico, el compuesto 16 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo oscuro (20 mg, r = 81 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 489,12 (M+1).

Ejemplo 17

4-Oxo-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)pentanamida (compuesto 17)

25 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4-oxopentanoico, el compuesto 17 se obtuvo en forma de un sólido vítreo de color naranja (19 mg, r = 81 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 467,33 (M+1).

Ejemplo 18

2-(3-Metilfenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 18)

30 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (3-metilfenil)acético, el compuesto 18 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (18 mg, r = 70 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 501,32 (M+1).

Ejemplo 19

2-(4-Metilfenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 19)

35 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (4-metilfenil)acético, el compuesto 19 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (19 mg, r = 74 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 501,33 (M+1).

Ejemplo 20

4-Metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)benzamida (compuesto 20)

40 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4-metilbenzoico, el compuesto 20 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (19 mg, r = 78 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 487,42 (M+1).

Ejemplo 21

2-(4-Fluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 21)

50 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido (4-fluorofenil)acético, el compuesto 21 se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (13 mg, r = 51 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 505,39 (M+1).

65

Ejemplo 22**4-Fluoro-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)benzamida (compuesto 22)**

5 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4-fluorobenzoico, el compuesto 22 se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (13 mg, r = 55 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 491,47 (M+1).

Ejemplo 23**4,4-Difluoro-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)ciclohexanocarboxamida (compuesto 23)**

10 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico, el compuesto 23 se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro (21 mg, r = 81 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 515,23 (M+1).

Ejemplo 24***N*-(2-Metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)propanamida (compuesto 24)**

20 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido propanoico, el compuesto 24 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (18 mg, r = 83 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 425,42 (M+1).

Ejemplo 25***N*-(2-Metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)ciclobutanocarboxamida (compuesto 25)**

30 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido ciclobutanocarboxílico, el compuesto 25 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg, r = 78 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 451,36 (M+1).

Ejemplo 26***N*-(2-Metoxibencil)-2-nitro-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)benzamida (compuesto 26)**

40 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 2-nitrobenzoico, el compuesto 26 se obtuvo en forma de un sólido de color rojo oscuro (16 mg, r = 61 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 518,51 (M+1).

Ejemplo 27***N*-(2-Metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)ciclopropanocarboxamida (compuesto 27)**

45 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido ciclopropanocarboxílico, el compuesto 27 se obtuvo en forma de un aceite de color verde pálido (15 mg, r = 69 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 437,51 (M+1).

Ejemplo 28***N*-(2-Metoxibencil)-4-nitro-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)benzamida (compuesto 28)**

50 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido 4-nitrobenzoico, el compuesto 28 se obtuvo en forma de un sólido de color naranja pálido (19 mg, r = 72 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 518,42 (M+1).

Ejemplo 29**2-[(4-Dimetilamino)fenil]-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)-acetamida (compuesto 29)**

60 Siguiendo el procedimiento general 2, partiendo de ácido [4-(dimetilamino)fenil]acético, el compuesto 29 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo pálido (23 mg, r = 86 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 530,53 (M+1).

65

Ejemplo 30

***N*-(2-Metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (compuesto 30)**

5 El intermedio **B** en forma de amina libre (0,054 g, 0,15 mmol) se disolvió en THF seco (2 ml) y se añadieron cloruro de bromoacetilo (1,2 equiv., 15 μ l, 0,18 mmol) en THF seco (0,5 ml) y DMAP (0,021 g, 0,17 mmol) al matraz. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y la reacción se controló por HPLC-EM. Los datos de ionización para el producto mostraron el intercambio de halógeno en el producto durante la reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se disolvió en DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 1 M de HCl (5 ml) y salmuera (5 ml), después se secó sobre Na₂SO₄. El derivado de cloruro se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,060 g, *r* = 90 %) y se calificó por HPLC-EM. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN¹⁺) *m/z*: 445,03 (M+1), 467,21 (M+23), 483,16 (M+38).

15 Se disolvieron 1*H*-1,2,3-triazol (10 μ l, 0,18 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 45 μ l, 0,3 mmol) en THF seco (0,9 ml) y se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 2-cloro-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-[2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-1-(4-metilfenil)-2-oxoetil]acetamida (0,060 g, 0,15 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente (según se supervisó por HPLC-EM). El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa. El compuesto **30** se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (0,052 g, *r* = 73 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,30-6,85 (m, 8H), 5,75 (s, 1H), 5,62 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz), 5,40 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz), 4,53-4,51 (m, 2H), 3,98-3,51 (m, 8H), 3,50-3,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,45 (m, 3H), 0,95-0,80 (m, 1H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,13 (M+1), 500,32 (M+23).

Ejemplo 30a

25 ***N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (compuesto 30 (*R,R*))**

30 El compuesto **30** (*R,R*) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de purificación por SFC preparativa-EM a partir de la mezcla diastereomérica del compuesto **30**.

35 Como alternativa, el compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito para intermedio **C** partiendo de ácido (2*R*)-amino-(4-metilfenil)etanoico disponible en el mercado y 1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina. El compuesto **30** (*R,R*) se preparó siguiendo el procedimiento general **3** partiendo de 2-metoxibenzaldehído y ácido 1*H*-1,2,3-triazol-1-ilacético. EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,02 (M+1).

Ejemplo 31

40 **2-(1*H*-Indol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida (compuesto 31)**

45 Se disolvió 1*H*-indol (0,351 g, 3,00 mmol) en THF seco (9 ml) y se enfrió a 0 °C durante 10 minutos en una atmósfera de argón. A la solución enfriada se le añadieron 2,2 equivalentes de NaH (0,156 g, 6,5 mmol) y 1,05 equivalentes de bromoacetato de *tert*-butilo (0,46 ml, 3,15 mmol). Después, se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. Para completar la transformación, la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se controló por CG-EM. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 95:5 de *n*-hexano/acetato de etilo como eluyente y se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,543 g, *r* = 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (dt, 1H, *J* = 7,9, 0,9 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,25 (dd, 1H, *J* = 6,6, 1,1 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 6,6, 1,1 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 6,58 (dd, 1H, *J* = 3,2, 0,9 Hz), 4,77 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

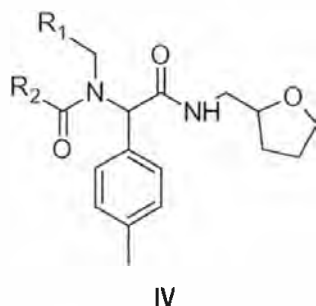
55 A una solución de 1*H*-indol-1-ilacetato de *tert*-butilo (0,3 g, 1,29 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron KOH (0,65 g, 11,6 mmol) y agua (70 μ l). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h (supervisado por TLC, eluyente 9:1 de *n*-hexano/acetato de etilo, y por HPLC-EM). La mezcla se diluyó en agua (10 ml) y la fase acuosa se lavó con Et₂O (10 ml) para eliminar el *t*-BuOH de la mezcla. La fase acuosa se acidificó hasta un pH = 3 con una solución 1 M de HCl, después el ácido se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,191 g, *r* = 84 %) y se calificó por HPLC-EM. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN¹⁺) *m/z*: 176,17 (M+1).

60 Se disolvió ácido 1*H*-indol-1-ilacético (0,104 g, 0,594 mmol) en DCM seco (3 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadieron cloruro de oxalilo (51 μ l, 0,594 mmol) y DMF seca catalítica (2 μ l); la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La transformación se controló por HPLC-EM. El disolvente se evaporó a presión reducida y el cloruro de acilo obtenido se usó sin purificación adicional.

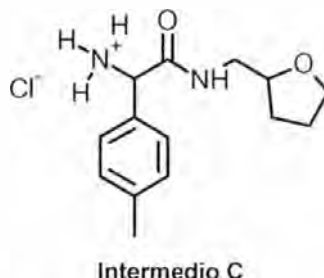
65

Una solución de 2-(2-metoxibencil)amino-2-(4-metilfenil)-N-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)acetamida (intermedio B en forma de amina libre, 0,048 g, 0,13 mmol) en DMF seca (3 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadieron cloruro de 1*H*-indol-1-ilacetilo (0,594 mmol) y DMAP (0,016 g, 0,13 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después durante una noche a temperatura ambiente (supervisado por TLC, eluyente 8:1,5:0,5 de n-hexano/acetato de etilo/MeOH, y por HPLC-EM). La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,057 g, r = 83 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,29-7,13 (m, 5H), 7,11-7,02 (m, 5H), 6,92 (dt, 1H, *J* = 7,7, 0,9 Hz), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 6,02 (s a, NH), 5,82 (s, 1H), 4,97 (d, 1H, *J* = 16,7 Hz), 4,86 (d, 1H, *J* = 16,7 Hz), 4,78 (d, 1H, *J* = 18,0 Hz), 4,62 (d, 1H, *J* = 18,0 Hz), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 1H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 526,84 (M+1), 548,30 (M+23), 564,19 (M+38).

Procedimiento General 3 para la síntesis de compuestos de fórmula IV



Etapa 1 - Preparación de cloruro de 1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]jetanaminio (Intermedio C)



Un matraz de fondo redondo de una boca se cargó con ácido amino(4-metilfenil)acético (10 g, 60,5 mmol), 1,4-dioxano (300 ml) y NaOH 1 M (170 ml). A la solución resultante se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,8 g, 90,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El dioxano se retiró a presión reducida y la solución acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 3 M y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino](4-metilfenil)acético en forma de un sólido de color blanco (15,2 g, r = 95 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,44 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,27 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,14 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz), 5,03 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 266,42 (M+1). Un matraz de fondo redondo de una boca se cargó con ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino](4-metilfenil)acético (16 g, 60,5 mmol), DCM (500 ml) y trietilamina (16,7 ml, 121 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC, 13,9 g, 72,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 9,8 g, 72,6 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min a 0 °C. Después, se añadió 1-(tetrahydrofurano-2-il)metanamina (10,6 ml, 103 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 18 h, la reacción estaba completa (análisis de HPLC-EM). La solución se lavó con agua (2 x 150 ml), HCl 1 M (2 x 150 ml) y salmuera (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco que se recogió en 100 ml de n-hexano y se trituró a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío a 50 °C durante 4 h. El sólido se disolvió en 100 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 25 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se recogió en éter dietílico (40 ml) y se trituró a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el Intermedio C en forma de un sólido de color blanco (11,6 g, r = 67 % en dos etapas). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,75 (s a, 3H), 7,45 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,22 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 4,91 (s a, 1H), 3,90-3,51 (m, 4H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85-1,26 (m, 4H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 249,04 (M+1).

Etapas 2 - Síntesis de compuestos de fórmula IV

5 A una solución del intermedio C (1 mmol) en DCM seco (5 ml), se le añadieron TEA (2,5 mmol) y el aldehído adecuado (1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a la mezcla. La mezcla de reacción así obtenida se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche (supervisado por TLC con eluyente de 3:2 de n-hexano/acetato de etilo). La mezcla se lavó con agua (3 ml), HCl 1 M (3 ml) y salmuera (3 ml). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el producto en bruto así obtenido se calificó por HPLC-EM, y se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa de reacción.

10 El ácido carboxílico reactivo (0,065 mmol) se disolvió en DCM seco (2 ml) y después se dispensó 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (TMCE, 0,13 mmol) a la solución. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron TEA (0,13 mmol) y el armazón de amina adecuado (0,05 mmol) a la solución y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (análisis de HPLC-EM). La mezcla se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaOH (1 ml) y agua (1 ml). La fase orgánica se evaporó con un evaporador de purga y los productos en bruto así obtenidos se calificaron por HPLC-EM y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos deseados.

Ejemplo 32

20 ***N*-(ciclopentilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 32)**

25 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclopentanocarbaldehído y ácido 1*H*-imidazol-4-ilacético, el compuesto 32 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg, *r* = 70 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 439,49 (M+1).

Ejemplo 33

30 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 33)**

35 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido (2-metilfenil)acético, el compuesto 33 se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (16 mg, *r* = 68 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 477,69 (M+1).

Ejemplo 34

35 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-(dimetilamino)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 34)**

40 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido (dimetilamino)acético, el compuesto 34 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (19 mg, *r* = 88 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 430,38 (M+1).

Ejemplo 35

45 **2-(dimetilamino)-*N*-(3-metilbencil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 35)**

50 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 3-metilbenzaldehído y ácido (dimetilamino)acético, el compuesto 35 se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (19 mg, *r* = 86 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 438,39 (M+1).

Ejemplo 36

55 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 36)**

55 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido 1*H*-imidazol-4-ilacético, el compuesto 36 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (16 mg, *r* = 71 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 453,68 (M+1).

Ejemplo 37

60 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-fenil-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 37)**

65 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido fenilacético, el compuesto 37 se obtuvo en forma de un aceite de color blanco (17 mg, *r* = 73 %). EM (EN^{1+}) *m/z*: 463,61 (M+1).

Ejemplo 38

2-metil-*N*-(3-metilbencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclopropano-carboxamida (compuesto 38)

5 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 3-metilbenzaldehído y ácido 2-metilciclopropanocarboxílico, el compuesto 38 se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (19 mg, r = 86 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 435,69 (M+1).

Ejemplo 39

10 ***N*-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-2-(dimetilamino)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-acetamida (compuesto 39)**

15 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 1-benzotiofeno-3-carbaldehído y ácido (dimetilamino)acético, el compuesto 39 se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (13 mg, r = 55 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 480,68 (M+1).

Ejemplo 40

20 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-(3-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 40)**

Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido (3-metilfenil)acético, el compuesto 40 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg, r = 72 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 477,71 (M+1).

Ejemplo 41

***N*-(2-etilbutil)-2-(2-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 41)**

30 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-etilbutanaldehído y ácido (2-metilfenil)acético, el compuesto 41 se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (17 mg, r = 74 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 465,60 (M+1).

Ejemplo 42

35 ***N*-(2-etilbutil)-2-(4-fluorofenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 42)**

40 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-etilbutanaldehído y ácido (4-fluorofenil)acético, el compuesto 42 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (18 mg, r = 77 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 469,51 (M+1).

Ejemplo 43

2-(dimetilamino)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 43)

45 Siguiendo el procedimiento general, partiendo de 1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído y ácido (dimetilamino)acético, el compuesto 43 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, r = 82 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 427,56 (M+1).

Ejemplo 44

50 ***N*-(ciclopentilmetil)-2-(2-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 44)**

55 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclopentanocarbaldehído y ácido (2-metilfenil)acético, el compuesto 44 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (16 mg, r = 71 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 463,59 (M+1).

Ejemplo 45

60 ***N*-(ciclopentilmetil)-2-(3-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida (compuesto 45)**

Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclopentanocarbaldehído y ácido (3-metilfenil)acético, el compuesto 45 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17 mg, r = 74 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 463,58 (M+1).

65

Ejemplo 46

2-(2-metilfenil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 46)

5 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de piridin-3-carbaldehído y ácido (2-metilfenil)acético, el compuesto 46 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg, r = 76 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 472,58 (M+1).

Ejemplo 47

10 ***N*-(ciclopentilmetil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil)2-fenilacetamida (compuesto 47)**

15 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclopentanocarbaldehído y ácido fenilacético, el compuesto 47 se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (16 mg, r = 71 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 449,68 (M+1).

Ejemplo 48

20 ***N*-(ciclohexilmetil)-2-ciclopentil-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 48)**

Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclohexanocarbaldehído y ácido ciclopentilacético, el compuesto 48 se obtuvo en forma de un aceite de color rojizo (9 mg, r = 42 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 455,41 (M+1).

Ejemplo 49

25 **2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(2-metilpropil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 49)**

30 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-metilpropanal y ácido 1*H*-imidazol-4-ilacético, el compuesto 49 se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg, r = 47 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 413,31 (M+1).

Ejemplo 50

35 ***N*-(2-etilbutil)-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)ciclohexanocarboxamida (compuesto 50)**

40 Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de 2-etilbutanaldehído y ácido ciclohexanocarboxílico, el compuesto 50 se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (19 mg, r = 84 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 443,45 (M+1).

Ejemplo 51

45 **2-ciclopentil-*N*-ciclopentilmetil-*N*-(1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 51)**

Siguiendo el procedimiento general 3, partiendo de ciclopentanocarbaldehído y ácido ciclopentilacético, el compuesto 51 se obtuvo en forma de un aceite de color blanco (16 mg, r = 71 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 441,58 (M+1).

Ejemplo 52

50 ***N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil)-3-metilbutanamida (compuesto 52)**

55 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se disolvió 4-bromobenzaldehído (1,00 g, 5,40 mmol) en CH₃CN (15 ml) a temperatura ambiente, después se añadieron 1,4 equivalentes de 1-(2-metoxifenil)metanamina (0,99 ml, 7,56 mmol) y 1,3 equivalentes de cianuro de trimetilsililo (TMSCN, 1,08 ml, 8,64 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La transformación se controló por TLC con un eluyente de 9:1 de *n*-hexano/acetato de etilo y por HPLC-EM. Para completar la transformación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recogió con acetato de etilo (100 ml), después la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y con salmuera (10 ml). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,40 g, r = 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,56 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,7 Hz), 6,96 (dt, 1H, *J* = 7,4, 1,0 Hz), 6,91 (dd, 1H, *J* = 7,4, 1,0 Hz), 4,78 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). EM (IEN) *m/z*: 304,22 [M-HCN].

65

Se disolvió (4-bromofenil)[(2-metoxibencil)amino]acetonitrilo (0,607 g, 1,83 mmol) en 1,4-dioxano seco (6 ml) y se añadió HCl al 37 % (6 ml) a la solución. La reacción se agitó durante 2 h a reflujo y se controló por HPLC-EM. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente 6:3:1 de *n*-hexano/acetato de etilo/MeOH). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,53 g, *r* = 82 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 350,08 (M+1) 100 %, 351,96 (M+2) 97,9 %.

Una solución de ácido (4-bromofenil)[(2-metoxibencil)amino]acético (0,530 g, 1,51 mmol) en DMF seca (2,6 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadieron 1,5 equivalentes de DMAP (0,277 g, 2,26 mmol) y 1,7 equivalentes de cloruro de 3-metilbutanoilo (0,32 ml, 2,56 mmol) a la mezcla. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La transformación se controló por HPLC-EM y por TLC con un eluyente de 6:3:1 de *n*-hexano/acetato de etilo/MeOH. La mezcla se diluyó en agua (10 ml) y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y el producto se aisló en forma de un aceite de color amarillo (0,450 g, *r* = 69 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 434,10 (M+1) 100 %, 436,02 (M+2) 97,9 %.

Se disolvió ácido [(2-metoxibencil)(3-metilbutanoil)amino](4-bromofenil)acético (0,328 g, 0,755 mmol) en DCM seco (10 ml) y después la solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. A la solución se le añadieron 1,6 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,163 g, 1,21 mmol) y 1,6 equivalentes de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC, 0,231 g, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla agitada y enfriada se le añadieron 2 equivalentes de TEA (0,21 ml, 1,51 mmol) y 1,5 equivalentes de 1-(tetrahydrofurano-2-il)metanamina (0,12 ml, 1,13 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La transformación se controló por HPLC-EM y por TLC con un eluyente de 5:5 de *n*-hexano/acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se recogió con acetato de etilo (30 ml); la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y con salmuera (10 ml) después se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,344 g, *r* = 88 %). EM (EN¹⁺) *m/z*: 516,91 (M+1) 100 %, 518,82 (M+2) 97,9 %.

Se disolvió *N*-(2-metoxibencil)-{1-(4-bromofenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-3-metilbutanamida (0,086 g, 0,166 mmol) en tolueno seco (2 ml), después se añadieron K₃PO₄ (0,143 g, 0,67 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,022 g, 0,25 mmol) a la solución. Se burbujeó argón en la solución para eliminar el oxígeno del disolvente y después se añadieron 7 % mol de Pd(PPh₃)₄ (0,016 g, 0,013 mmol) y agua (43 µl). La solución se irradió en un aparato de microondas hasta 120 °C durante 15 minutos y la transformación se controló por HPLC-EM. La solución se diluyó en agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida con un eluyente de 1:1 de *n*-hexano/acetato de etilo y el compuesto **52** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,057 g, *r* = 72 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,38-7,32 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 4H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,24-5,97 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,83-3,65 (m, 6H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,40-1,45 (m, 9H), 1,05-0,82 (m, 7H), 0,73-0,50 (m, 2H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,97 (M+1).

Ejemplo 53

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-(1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil)acetamida (compuesto 53)

Siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del intermedio **B**, se sintetizó 2-[(2-metoxibencil)amino]-*N*-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida partiendo de 4-(trifluorometil)benzaldehído, después el compuesto **53** se obtuvo en forma de un sólido vítreo de color pardo mediante formación de enlace de amida con cloruro de 1*H*-benzotriazol-1-ilacetilo (23 mg, *r* = 76 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,09 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,93 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,20-6,05 (s a, NH), 5,87-5,41 (m, 2H), 4,89-4,72 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 1,98-1,75 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 582,11 (M+1).

Ejemplo 54

N-(2-metoxibencil)-*N*-(1-[4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-il)metilamino]etil)3-metilbutanamida (compuesto 54)

Siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del intermedio **B**, se sintetizó 2-[(2-metoxibencil)amino]-*N*-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida partiendo de 4-(trifluorometil)benzaldehído, después el compuesto **54** se obtuvo en forma de un aceite de color naranja oscuro mediante formación de enlace de amida con cloruro de isovalerilo (31 mg, *r* = 78 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,49-7,41 (m, 4H), 7,20 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,11 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,85 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 6,74 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,33-6,18 (s a, NH), 5,62 (s, 1H), 4,69 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 4,58 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 5H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 3H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,65-1,48 (m, 1H), 0,98 (s, 6H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 506,93 (M+1).

Ejemplo 55

Acetato de N-(2-metoxibencil)-N-((1R)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((2R)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino)etil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (compuesto 55 (R,R))

5 Un matraz de fondo redondo de una boca se cargó con 0,362 g (0,9 mmol) de ácido [(terc-butoxicarbonil)(2-metoxibencil)amino](4-metilfenil)acético, 18 ml de diclorometano seco y 0,26 ml (1,88 mmol) de trietilamina. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron 0,288 g (1,5 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDO) y 0,202 g (1,5 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Después se añadieron 0,296 ml (3 mmol) de (R)-2-pirrolidinmetanol y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min y durante 2 h a 40 °C. Después de que se completara la reacción según se juzgó por análisis de HPLC-EM, la solución se lavó con agua (2 x 10 ml), una solución 1 M de HCl (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo.

15 El aceite se recogió en 10 ml de éter dietílico y se añadieron 2 ml de una solución 4 M de HCl en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con *n*-hexano (10 ml) y se trituró a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (0,113 g, *r* = 34 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,63 (s a, 2H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,16 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 6,94 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 4,87 (s a, 1H), 3,88-3,80 (m, 3H), 3,71-3,42 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80-1,21 (m, 4H). EM (EN1+) *m/z*: 369,11 (M+1).

25 El compuesto (0,113 mg, 0,31 mmol) se disolvió en THF seco (2 ml) y después se añadieron 1 equivalente de cloruro de bromoacetilo (26 µl, 0,31 mmol) en THF seco (0,5 ml) y DMAP (37 mg, 0,3 mmol) al matraz. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y la transformación se controló por HPLC-EM. Los datos de ionización para el producto mostraron el intercambio de halógeno en el producto durante la reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material en bruto se disolvió en DCM (5 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 1 M de HCl (5 ml) y salmuera (5 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄. El derivado de cloruro se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo y se calificó por HPLC-EM. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron 1H-1,2,3-triazol (52 µl, 0,9 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 46 µl, 0,31 mmol) en THF seco (2 ml) y se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió acetato de 2-cloro-N-(1R)-2-metoxibencil)-N-((2R)-2-((pirrolidin-2-ilmetil)-1-(4-metilfenil)-2-oxoetil) (0,138 g, 0,31 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La transformación se controló por HPLC-EM. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (0,083 g, *r* = 56 %). RMN ¹H (CD30D) δ (ppm): 7,71 (s, 1H), 7,29-6,80 (m, 8H), 5,73 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz), 5,41 (d, 1H, *J* = 16,6 Hz), 4,43-4,50 (m, 2H), 3,91-3,61 (m, 9H), 3,47-3,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95-1,45 (m, 3H), 0,95-0,78 (m, 1H). EM (EN1+) *m/z*: 478,05 (M+1).

Ejemplo 55a

40 **Acetato de N-(2-metoxibencil)-N-((1S)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((2R)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino)etil)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo) (Compuesto 55 (R,R))**

45 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 55 y partiendo de ácido (2S)-amino(4-metilfenil)acético disponible en el mercado y (R)-2-pirrolidinmetanol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (22 mg, *r* = 55 %). RMN ¹H (CD30D) δ (ppm): 7,68 (s, 1H), 7,22-6,71 (m, 8H), 5,71 (s, 1H), 5,61 (d, 1H, *J* = 16,9 Hz), 5,40 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz), 4,63-4,50 (m, 2H), 3,91-3,61 (m, 9H), 3,43-3,21 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,43 (m, 3H), 0,89-0,71 (m, 1H). EM (EN¹⁺) *m/z*: 478,23 (M+1).

Ejemplo 56

Evaluación biológica

55 **Ensayo de movilización de calcio (FLIPR)** – Células de fibroblasto de pulmón humano (IMR-90) que expresaban receptores de BQB1 nativos se recogieron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos de pared negra y fondo transparente (Costar 3904; Corning Life Sciences, Acton, MA) a aproximadamente 13.000 células/pocillo. Después de 1 día de incubación, las células se trataron con IL-1 humana (0,35 ng/ml) en FBS/MEM al 10 % durante 2 h para regular positivamente los receptores de BQB1. Las células inducidas se cargaron con indicador de calcio fluorescente por incubación con Fluo-4/acetoximetil éster, 2,3 µM (Invitrogen) a 37 °C durante 1,5 h en presencia de un inhibidor de transporte de aniones (probenecid 2,5 mM en FBS/MEM al 1 %). El colorante extracelular se retiró lavando con un tampón de ensayo (probenecid 2,5 mM, BSA 0,1 % en HEPES/HBSS 20 mM sin bicarbonato o rojo fenol, pH 7,5) y las placas celulares se guardaron en la oscuridad hasta su uso. Los compuestos de ensayo se ensayaron a ocho concentraciones por triplicado. La adición de los compuestos de ensayo a la placa celular y la incubación durante 5 min a 35 °C, seguido de la adición de agonista de BQB1, *des*ARG¹⁰-calidina de 2 a 8 nM final (DAKD, 3 x CE₅₀), se realizó en el lector de placas de formación de imágenes con láser fluorescente (FLIPR, por las siglas en inglés *fluorimetric imaging plate reader*; Molecular Devices) monitorizando ininterrumpidamente la fluorescencia dependiente de calcio.

Las respuestas de los receptores de BQB2 se midieron de la misma manera en células IMR-90, salvo que no fue necesario el tratamiento con IL-1 β y que la bradiquinina (0,7 nM final; 3 x CE₅₀) reemplazó a DAKD como agonista.

5 Como se muestra en la siguiente Tabla I, los compuestos 1-55 de la invención se analizaron en el ensayo descrito anteriormente, como una mezcla de estereoisómeros (indicada en la Tabla II como mezcla) o como estereoisómeros individuales (configuración especificada en la Tabla II), y se descubrió que eran activos en cuanto a la inhibición de la movilización de calcio en el intervalo de CI₅₀ de 0,1-15 μ M en las células que expresaban receptores de BQB1. Se descubrió que los mismos compuestos eran inactivos cuando se analizaron en el ensayo biológico de células que expresaban receptores de BQB2.

10

Tabla II. Valores CI₅₀ de ejemplos

Compuesto	CI ₅₀ (μ M)	Compuesto	CI ₅₀ (μ M)	Compuesto	CI ₅₀ (μ M)	Compuesto	CI ₅₀ (μ M)
1 (mezcla)	1,9	14 (mezcla)	0,3	29 (mezcla)	2,1	43 (mezcla)	9,5
1 (R,R)	0,043	15 (mezcla)	0,3	30 (mezcla)	0,068	44 (mezcla)	12,6
2 (R,R)	0,063	16 (mezcla)	1	30 (R,R)	0,011	45 (mezcla)	13,1
3 (R,R)	0,540	17 (mezcla)	1,2	31 (mezcla)	0,268	46 (mezcla)	11,7
4 (R,R)	0,358	18 (mezcla)	0,3	32 (mezcla)	0,8	47 (mezcla)	9,8
5 (mezcla)	1,4	19 (mezcla)	1,4	33 (mezcla)	1,7	48 (mezcla)	15
6 (R,R)	0,456	20 (mezcla)	6,1	34 (mezcla)	1,1	49 (mezcla)	14,7
7 (R,R)	0,200	21 (mezcla)	3,5	35 (mezcla)	1,7	50 (mezcla)	14,2
8 (mezcla)	0,418	22 (mezcla)	8,7	36 (mezcla)	13,8	51 (mezcla)	13
8 (R,R)	0,134	23 (mezcla)	8,4	37 (mezcla)	6,2	52 (mezcla)	0,063
9 (mezcla)	0,3	24 (mezcla)	13,2	38 (mezcla)	12,7	53 (mezcla)	0,297
10 (mezcla)	0,3	25 (mezcla)	15,7	39 (mezcla)	1,2	54 (mezcla)	0,528
11 (mezcla)	10	26 (mezcla)	14,4	40 (mezcla)	5,1	55 (R,R)	0,0757
12 (mezcla)	0,098	27 (mezcla)	15	41 (mezcla)	4,3	55 (S,R)	0,12
13 (mezcla)	0,3	28 (mezcla)	3	42 (mezcla)	9,6		

Ejemplo 57

15 Evaluación de la actividad *in vivo* (Compuesto 8 (R,R)) – Modelo de dolor de constricción crónicaAnimales

20 Se realizó una evaluación de la actividad *in vivo* del compuesto 8 (R,R) analizando el potencial de inhibición en la alodinia mecánica usando el modelo de dolor de constricción crónica.

25 Se adquirieron ratas macho Sprague-Dawley (SD), con un peso de 180 \pm 20 g (al llegar), en BioLasco Taiwán (con autorización de Charles River Laboratories Technology). La distribución espacial de 5 animales por jaula fue de 45 x 23 x 21 cm y se mantuvieron, durante al menos tres días antes de su uso, en Ricerca Biosciences, LLC (Taipei, Taiwan) Laboratory, en un entorno a temperatura (20 – 24 °C) y humedad (50 % - 80 %) controladas, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Las ratas disponían de pienso de laboratorio estándar [MF-18 (Oriental Yeast Co., Ltd., Japón)] y de agua corriente, a voluntad. Todos los aspectos de este trabajo, incluyendo el alojamiento en jaulas, la experimentación y la retirada de los animales se realizaron, en general, de acuerdo con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Academy Press, Washington, D. C., 2010).

30 El comportamiento de dolor neuropático se indujo por ligamiento del nervio ciático de acuerdo con el método descrito por Bennett y Xie [Bennett G. J. y Xie Y. K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, (1988) 33:87-107]. En resumen, las ratas se anestesiaron con pentobarbital (50 mg/kg, 5 ml/kg, IP) y el nervio ciático se expuso en el centro del muslo. Alrededor del nervio, se sujetaron holgadamente cuatro ligaduras (sutura intestinal crónica 4-0) a una distancia de aproximadamente 1 mm. Después, los animales se alojaron individualmente en jaulas con lecho blando durante 7 días antes de analizar la alodinia mecánica. El análisis para el desarrollo de alodinia táctil se realizó entre los 7-14 días después de la operación. La magnitud de la fuerza de los filamentos usados era de 3,61 (0,4 g), 3,84 (0,6 g), 4,08 (1,0 g), 4,31 (2,0 g), 4,56 (4,0 g), 4,74 (6,0 g), 4,93 (8,0 g) y 5,18 (15,0 g).

40 Para el experimento, se preseleccionaron ratas únicamente si el umbral del dolor 7-14 días después de la ligadura del nervio tenía una clara presencia de alodinia. Se excluyeron del estudio las ratas que no respondieron a fuerzas de entre 0,4 y 8 g. Las ratas se asignaron al azar a grupos de tratamiento.

Las ratas tenían acceso a agua y alimento durante todo el experimento y después se coloraron en jaulas de Plexiglas invertidas en una rejilla de malla de alambre y se permitió su aclimatación durante 20 a 30 minutos. La alodinia se evaluó usando el método "arriba/abajo" de Chaplin usando pelos de von Frey [Chaplan, S. R, Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M. y Yaksh, T. L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J. Neurosci. Methods (1994) 53: 55-63]. El compuesto 8a se disolvió en EtOH al 10 %/PEG400 al 50 %/solución salina y se administró por vía intravenosa (IV) a 3, 10 y 30 mg/kg a grupos de 12 ratas SD. El volumen de dosificación fue de 2 ml/kg.

La alodinia mecánica usando el método arriba/abajo se realizó 30 minutos antes y después de 1, 2 y 3 horas de inyección intravenosa del vehículo o sustancias de ensayo. El investigador que realizaba el ensayo conductual desconocía el tratamiento (un investigador diferente administraba las dosis a los animales).

El ensayo de alodinia comenzó con el asa del monofilamento marcada con 4,31 (2,0 g), aplicando el filamento de nylon perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera apropiada desde debajo del suelo de malla de alambre. Esta etapa se repitió de 3 a 5 veces en sucesión cubriendo una amplia área plantar en el mismo animal o hasta que hubo una respuesta. La retracción rápida o el retroceso de la pata se consideraron una respuesta positiva y se escogió el siguiente monofilamento más débil y se aplicó de la misma manera que se ha descrito anteriormente. El movimiento estático de la pata (excluyendo la locomoción) se consideró una respuesta negativa y se escogió el siguiente monofilamento más fuerte y se aplicó de la misma manera.

20 Análisis

El umbral de respuesta de las ratas tratadas se comparó con el de ratas respectivas tratadas con vehículo; para establecer una comparación entre los grupos tratados y los tratados con vehículo, se usó ensayo ANOVA de dos vías seguido de ensayo de Bonferroni. Además, se usó un ensayo de t de Student para muestras no relacionadas para comparar los valores entre el grupo de gabapentina control y el grupo tratado con gabapentina. También se calculó el valor de cambio delta en cada momento. Se usó un ensayo ANOVA de una vía seguido de ensayo de Dunnett para establecer una comparación entre los grupos tratados con la sustancia de ensayo y los de control tratados con vehículo. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

30 Resultados

La actividad inhibitoria del compuesto 8 (R,R) a 30 mg/kg IV se asoció con una inversión significativa de la alodinia mecánica inducida por CCl en ratas al cabo de 1 hora (37 % de inhibición), aunque no al cabo de 2 y 3 horas después de la dosis.

35 Ejemplo 58

Evaluación ADME

40 En tres de las ratas ensayadas en el Ejemplo 56, indicadas como R1, R3 y R3, también se evaluó el perfil farmacocinético del compuesto 8 (R,R). Los resultados se resumen en las Tabla III a IV y en las Figuras 1-4.

La Tabla III muestra los parámetros farmacocinéticos del compuesto 8 (R,R) administrado a una dosis de 10 mg/kg por sonda oral.

45 La Tabla IV muestra la concentración del compuesto 8 (R,R) en el plasma o cerebro, expresado en ng/ml, después de administración intravenosa (IV) a una dosis de 7,5 mg/kg.

La Tabla V muestra los parámetros farmacocinéticos del compuesto 8 (R,R) después de administración intravenosa (IV) a una dosis de 7,5 mg/kg.

50 La Tabla VI muestra la concentración del compuesto 8 (R,R) en el plasma, expresada en ng/ml, después de administración intravenosa (IV) a una dosis de 7,5 mg/kg.

Las Figuras 1 y 2 muestran las concentraciones plasmáticas, expresadas en ng/ml, del compuesto 8 (R,R) a lo largo del tiempo después de administración oral para cada uno de los tres sujetos ensayados (Fig. 1) y como un promedio (Fig. 2).

55 La Figura 3 muestra la comparación entre las concentraciones plasmáticas, expresadas en ng/ml, del compuesto 8 (R,R) a lo largo del tiempo después de administración IV (IV) y oral (XOS).

La Figura 4 muestra el perfil cinético en plasma o cerebro después de administración IV para la evaluación de la penetración en cerebro. La Tabla VII muestra la tasa de degradación del compuesto 8 (R,R) en el hígado.

60 En las tablas III y V, $T_{1/2}$ significa la semivida del compuesto, T_{max} significa el tiempo al cual la concentración del compuesto alcanza el máximo nivel, C_{max} significa la concentración máxima, T_{ult} significa el último momento al cual puede medirse la concentración del compuesto, C_{ult} significa la última concentración en el último momento al cual puede medirse la concentración del compuesto, ABC_{ult} significa el área bajo la curva en el último momento al cual puede medirse la concentración del compuesto, ABC_{inf_obs} significa el área bajo la curva que se extrapola al infinito y TRM_{ult} significa el tiempo de residencia medio en el último momento al cual puede medirse la concentración del compuesto.

En las tablas IV y VI, LLOQ significa límite de cuantificación inferior (por las siglas en inglés *lower limit of quantification*)

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos del compuesto 8 (R,R) a 10 mg/kg por sonda oral

XOS	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Promedio	Desviación Típica
T1/2 (min)	344,8	191,1	70,2	202,0	137,6
T _{máx} (min)	5,0	15,0	5,0	8,3	5,8
C _{máx} (ng/ml)	4,0	3,0	3,3	3,4	0,5
T _{últ} (min)	240	240	120	200,0	69,3
C _{últ} (ng/ml)	1,1	1,1	1,0	1,1	-
ABC _{últ} (min*ng/ml)	340,1	517,3	155,6	337,7	180,8
ABCINF_obs(min*ng/ml)	862,4	820,6	256,9	646,6	338,1
TRM _{últ} (min)	101,2	104,1	47,7	84,3	31,8

5 **Tabla IV Niveles del compuesto 8 (R,R) en plasma y cerebro después de administración IV a 7,5 mg/kg**

Tiempo	Nivel en plasma ng/ml				
	R1	R2	R3	Promedio	DT
15	1595	1137,5	1472	1401,5	236,8
60	123,2	157,3	205,2	161,9	41,2
240	4,05	3,35	5,2	4,2	0,9
480	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	
Tiempo	Nivel en cerebro ng/g				
	R1	R2	R3	Promedio	DT
15	619,3	446,05	839,85	635,1	197,4
60	62,15	34,65	49,5	48,8	13,8
240	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	
480	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	

Tabla V Parámetros farmacocinéticos del compuesto 8 (R,R) a 7,5 mg/kg después de administración IV para evaluación de penetración en el cerebro

	Plasma	Cerebro
T1/2 (min)	12,5	Ausente
T _{máx} (min)	15	15
C _{máx} (ng/ml)	1401,5	635,1
T _{últ} (min)	240	60
C _{últ} (ng/ml)	4,2	48,8
ABC _{últ} (min*ng/ml)	72253	31355,1
TRM _{últ} (min)	15,9	11,2

10 **Tabla VI Niveles del compuesto 8 (R,R) en plasma después de administración oral expresados como ng/ml**

Tiempo	Rata1	Rata2	Rata3	Promedio	DT
min	ng/ml				
5	4,0	2,2	3,3	3,1	0,9
15	2,7	3,0	2,3	2,6	0,4
30	1,8	2,4	1,7	2,0	0,4
60	1,3	2,1	0,8	1,4	0,6
120	1,3	2,8	1,0	1,7	1,0
240	1,1	1,1	<LLOQ	1,1	0,1
480	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	

Como puede observarse a partir de lo anterior, el compuesto 8a mostró una absorción muy pobre después de administración oral en comparación con la exposición intravenosa, dando como resultado una C_{máx} de aproximadamente 3 ng/ml y una biodisponibilidad oral de 0,16 %.

15

La penetración en cerebro se realizó por administración IV a 7,5 mg/kg. La penetración en cerebro resultó ser de aproximadamente 43 %, calculada como promedio sobre la proporción del ABC. Los niveles en plasma y cerebro se indican en la Tabla IV y en la Figura 4.

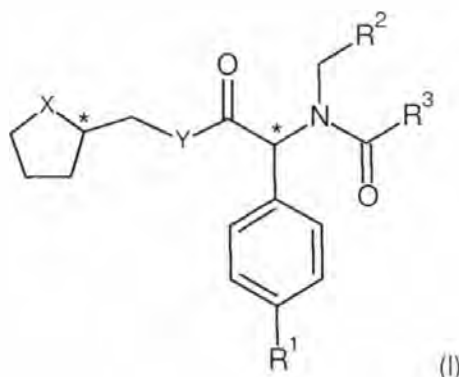
- 5 También se determinó la estabilidad metabólica del compuesto 8 (*R,R*) en microsomas de hígado de rata Wistar en presencia de NADPH.

La concentración del compuesto 8 (*R,R*) fue de 1 μ M y la de los microsomas 0,5 mg/ml en tampón fosfato 0,1 M pH 7,4 con NADPH.

- 10 La degradación de los sustratos se midió por duplicado mediante CL/EM/EM durante seis momentos de incubación. El aclaramiento intrínseco (CL_{int}) en presencia de NADPH fue de 851 l/min/mgP.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I):



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

10 X e Y son diferentes el uno del otro y son O o NH;
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

alquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_3-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 .

15

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- alquilo C_1-C_8 ;
- cicloalquilo C_3-C_6 ;
- fenilo sin sustituir o sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -O-alquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4 ;
- benzotiofeno;
- un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionado entre piridina y pirrol.

20

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- alquilo C_1-C_8 ;
- $(CH_2)_mCOCH_3$, en el que m es un número entero comprendido entre 1 y 4;
- $(CH_2)_n-Z$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 3, y Z se selecciona entre el grupo que consiste en dialquilamina, cicloalquilo C_3-C_6 , benzotriazol, isoindol-1,3(2H)-diona-2-ilo, imidazol, triazol, indol, furano y fenilo, estando el último sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_3 , O-alquilo C_1-C_3 y alquilamino C_1-C_3 ;
- cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y alquilo C_1-C_3 ;
- 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo;
- fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, halo y nitro

25

30

para su uso como un medicamento.

35

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O e Y es NH.

3. Compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^1 se selecciona entre metilo, ciclopropilo y trifluorometilo y/o

40 R^2 se selecciona entre metoxifenilo, metilfenilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 2-metiletilo, piridin-3ilo, ciclopentilo y ciclohexilo y/o

45 R^3 se selecciona entre: alquilo C_2-C_4 ; 4-il-butan-2-ona; $-CH_2-Z$, en el que Z es dimetilamino, ciclopentilo, benzotriazol-1-ilo, isoindol-1,3(2H)-diona-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, indol-1-ilo, furan-2-ilo o fenilo, sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, metilo, metoxi y dimetilamino; cicloalquilo C_3-C_6 sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F y metilo; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, hidroxilo, F y nitro; dimetilamino.

45

4. Compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 se selecciona entre 1-metilen-1H-benzotriazol, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metilen-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, N,N-dimetil-1-metilenamina, 4-metilen-1H-imidazol, 4-il-butan-2-ona, 1-metilen-1H-1,2,3-triazol; 1-metilen-1H-indol, bencilo, 2-metoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2,3-difluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 4-N,N-dimetilaminobencilo, 4-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilenfurano, etilo, butilo, isobutilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-il-2-

50

metilciclopropano, metilenciclopentilo.

5. Compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, seleccionado entre:

- 5 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil} acetamida;
- 2-metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 2-(2,3-difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 10 *N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}furan-2-carboxamida;
- 2-(2,4-difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(2,6-difluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida;
- 3-metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}butanamida;
- 15 2-(2-metilfenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-etil-acetamida;
- 2-(dimetilamino)-*N*-(2-metoxibencil)-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil} acetamida;
- 20 2-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclopentanocarboxamida;
- 4-hidroxi-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
- 25 4-oxo-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;
- 2-(3-metilfenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(4-metilfenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 4-metil-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
- 2-(4-fluorofenil)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 30 4-fluoro-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
- 4,4-difluoro-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclohexano carboxamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}propanamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclobutanocarboxamida;
- N*-(2-metoxibencil)-2-nitro-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
- 35 *N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclopropanocarboxamida;
- N*-(2-metoxibencil)-4-nitro-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;
- 2-[(4-dimetilamino)fenil]-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil} acetamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il) acetamida;
- 40 2-(1*H*-indol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(ciclopentilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}- acetamida;
- N*-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 45 *N*-(ciclohexilamino)-2-(dimetilamino)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(dimetilamino)-*N*-(3-metilbencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(ciclohexilmetil)-2-fenil-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-metil-*N*-(3-metilbencil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclopropano
- 50 carboxamida;
- N*-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-2-(dimetilamino)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil} acetamida;
- N*-(ciclohexilmetil)-2-(3-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(2-etilbutil)-2-(2-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 55 *N*-(2-etilbutil)-2-(4-fluorofenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(dimetilamino)-*N*-[(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil]-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}- acetamida;
- N*-(ciclopentilmetil)-2-(2-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(ciclopentilmetil)-2-(3-metilfenil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 60 2-(2-metilfenil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(ciclopentilmetil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}2-fenilacetamida;
- N*-(ciclohexilmetil)-2-ciclopentil-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- 2-(1*H*-imidazol-4-il)-*N*-(2-metilpropil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(2-etilbutil)-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclohexanocarboxamida;
- 65 2-ciclopentil-*N*-ciclopentilmetil-*N*-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;
- N*-(2-metoxibencil)-*N*-[1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil]-3-metilbutanamida;

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N*-(2-metoxibencil)-*N*-{1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

N-[(2-metoxibencil)-*N*-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(tetrahidrofurano-2-il)metilamino]etil}3-metilbutanamida; acetato de *N*-(2-metoxibencil)-*N*-{(1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(2*R*)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino]etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo).

5

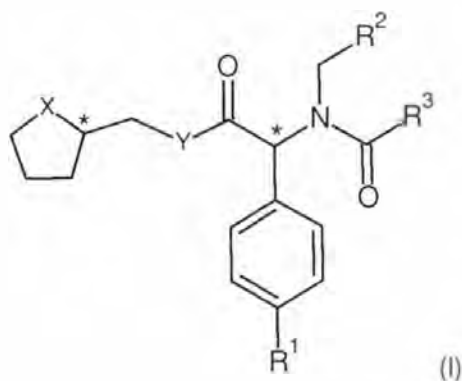
6. Compuestos para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la configuración *R,R* o como 4 en forma de una mezcla de estereoisómeros.

10 7. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en la prevención, reducción del riesgo, mejora y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas de trastornos relacionados con dolor, afecciones neuropáticas y/o inflamatorias.

15 8. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención, reducción del riesgo, mejora y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas de dolor visceral; dolor neuropático, neuralgia posherpética, lesión nerviosa, síndromes de dolor central causados por una lesión del sistema nervioso, síndromes de dolor posquirúrgico, dolor de huesos y articulaciones, dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial, fibromialgia, dolor perioperativo, dolor crónico, dismenorrea, dolor asociado a angina de pecho y dolor inflamatorio, siendo el dolor inflamatorio dolor asociado a artrosis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, gota, vías respiratorias hiperreactivas, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades inflamatorias intestinales; trastornos inflamatorios de la piel; edema resultantes de quemaduras, esguinces y fracturas; edema y angioedema cerebral; vasculopatía diabética; neuropatía diabética; retinopatía diabética; síntomas diabéticos asociados a insulinitis; enfermedad hepática; esclerosis múltiple; enfermedad cardiovascular; insuficiencia cardíaca congestiva; infarto de miocardio; enfermedades neurodegenerativas; epilepsia; choque séptico; cefalea, incluyendo cefalea en brotes, migraña, incluyendo uso profiláctico y agudo; traumatismo craneal cerrado; cáncer; septicemia; gingivitis; osteoporosis; hiperplasia benigna y vejiga hiperactiva.

25

9. Compuesto de fórmula (I):



30

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

35 X e Y son diferentes el uno del otro y son O o NH;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₆ y haloalquilo C₁-C₃.

40

R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

- alquilo C₁-C₈;
- cicloalquilo C₃-C₆;
- fenilo sin sustituir o sustituido con al menos un grupo seleccionado entre -O-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
- benzotiofeno;
- un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionado entre piridina y pirrol.

45

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

50

- alquilo C₁-C₈;
- (CH₂)_mCOCH₃, en el que m es un número entero comprendido entre 1 y 4;
- (CH₂)_n-Z, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 3, y Z se selecciona entre el grupo que consiste en dialquilamina, cicloalquilo C₃-C₆, benzotriazol, isoindol-1,3(2*H*)-diona-2-ilo, imidazol, triazol, indol,

furano y fenilo, estando el último sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₃, O-alquilo C₁-C₃ y alquilamino C₁-C₃;

- cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo y alquilo C₁-C₃;

- 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo;

5 - fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₃, hidroxilo, halo y nitro, con la condición de que dicho compuesto no esté seleccionado entre:

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-metoxifenil)metil]-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil;

10 1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil;

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil-N-(2-tienilmetil);

15 1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-(2-furanilmetil)-N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil;

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-[4-(1-metiletil)fenil]-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil-N-(3-piridinilmetil);

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil-N-(2-tienilmetil);

20 1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-furanilmetil)-N-[1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil];

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[(2-metoxifenil)metil]-N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil;

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-(2-furanilmetil)-N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil;

1*H*-Benzotriazol-1-acetamida, N-[1-(2-metilfenil)-2-oxo-2-[[tetrahydro-2-furanil]metil]amino]etil-N-(2-tienilmetil).

25 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que X es O e Y es NH.

11. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que R¹ se selecciona entre metilo, ciclopropilo y trifluorometilo y/o R² se selecciona entre metoxifenilo, metilfenilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-etilpropilo, 1-metil-1*H*-pirrol-2-ilo, 2-metiletilo, piridin-3-ilo, ciclopentilo y ciclohexilo y/o R³ se selecciona entre: alquilo C₂-C₄;

30 4-il-butan-2-ona; -CH₂-Z, en el que Z es dimetilamino, ciclopentilo, benzotriazol-1-ilo, isoindol-1,3(2*H*)-diona-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, indol-1-ilo, furan-2-ilo o fenilo, sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, metilo, metoxi y dimetilamino; cicloalquilo C₃-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F y metilo; 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo; fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, hidroxilo, F y nitro; dimetilamino.

35 12. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, en el que R³ se selecciona entre 1-metilen-1*H*-benzotriazol, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metilen-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, N,N-dimetil-1-metilenamina, 4-metilen-1*H*-imidazol, 4-il-butan-2-ona, 1-metilen-1*H*-1,2,3-triazol; 1-metilen-1*H*-indol, bencilo, 2-metoxibencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 2,3-difluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 4-N,N-dimetilaminobencilo, 4-metilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilenfurano, etilo, butilo, isobutilo, fenilo, 4,4-difluorociclohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 1-il-2-metilciclopropano, metilenciclopentilo.

13. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 12, seleccionado entre:

45 2-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-1,3-oxazol-4-carboxamida;

2-(2,3-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}furan-2-carboxamida;

50 2-(2,4-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

2-(2,6-difluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}-2-fenilacetamida;

3-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}butanamida;

2-(2-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

55 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

2-(dimetilamino)-N-(2-metoxibencil)-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

2-(2-metoxifenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

60 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;

N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}ciclopentanocarboxamida;

4-hidroxi-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;

4-oxo-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}pentanamida;

2-(3-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

65 2-(4-metilfenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}acetamida;

4-metil-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]etil}benzamida;

- 2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxibencil)-N-((1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil)acetamida;
 4-fluoro-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}benzamida;
 4,4-difluoro-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}ciclohexano
 5 carboxamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}propanamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}ciclobutanocarboxamida;
 N-(2-metoxibencil)-2-nitro-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}benzamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}ciclopropanocarboxamida;
 10 N-(2-metoxibencil)-4-nitro-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}benzamida;
 2-((4-dimetilamino)fenil)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}
 acetamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-
 il)acetamida;
 2-(1*H*-indol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 15 N-(ciclopentilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}
 acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(ciclohexilamino)-2-(dimetilamino)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 2-(dimetilamino)-N-(3-metilbencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 20 N-(ciclohexilmetil)-2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-fenil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 2-metil-N-(3-metilbencil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}ciclopropano
 carboxamida;
 N-(1-benzotiofen-3-ilmetil)-2-(dimetilamino)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}
 25 acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(2-etilbutil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(2-etilbutil)-2-(4-fluorofenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 30 2-(dimetilamino)-N-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}-
 acetamida;
 N-(ciclopentilmetil)-2-(2-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(ciclopentilmetil)-2-(3-metilfenil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 2-(2-metilfenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(ciclopentilmetil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}2-fenilacetamida;
 35 N-(ciclohexilmetil)-2-ciclopentil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 2-(1*H*-imidazol-4-il)-N-(2-metilpropil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(2-etilbutil)-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}ciclohexanocarboxamida;
 2-ciclopentil-N-ciclopentilmetil-N-{1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}acetamida;
 N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}-3-metilbutanamida;
 40 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N-(2-metoxibencil)-N-{1-(4-trifluorometilfenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)
 etil}acetamida;
 N-((2-metoxibencil)-N-{1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-2-((tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino)etil}3-metilbutanamida;
 acetato de N-(2-metoxibencil)-N-((1*R*)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-2-((2*R*)-(pirrolidin-2-ilmetil)amino)etil)-2-(1*H*-1,2,3-
 45 triazol-1-ilo).
14. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 13, en la configuración *R,R* o como una mezcla de estereoisómeros.
15. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según las reivindicaciones 9 a 14, en
 50 combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

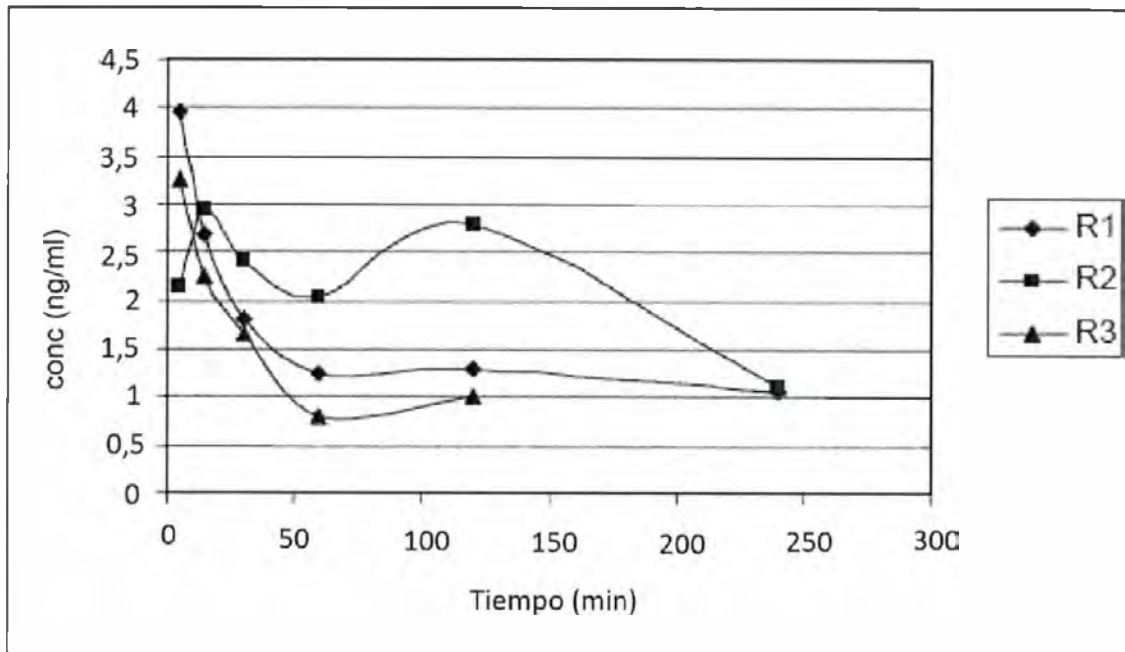


Fig.1

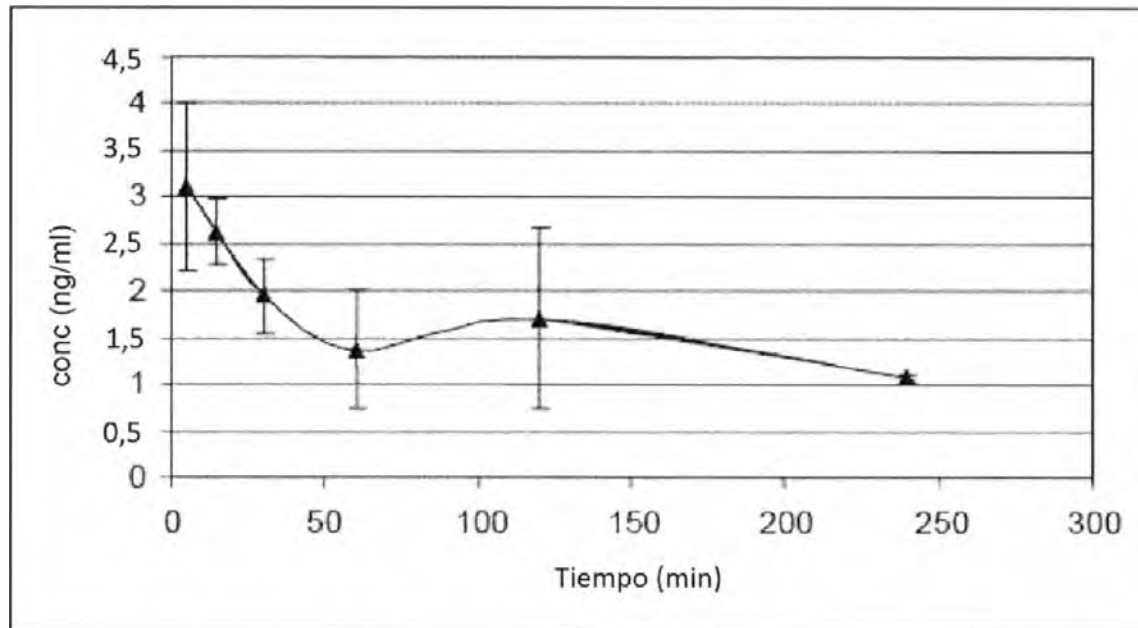


Fig.2

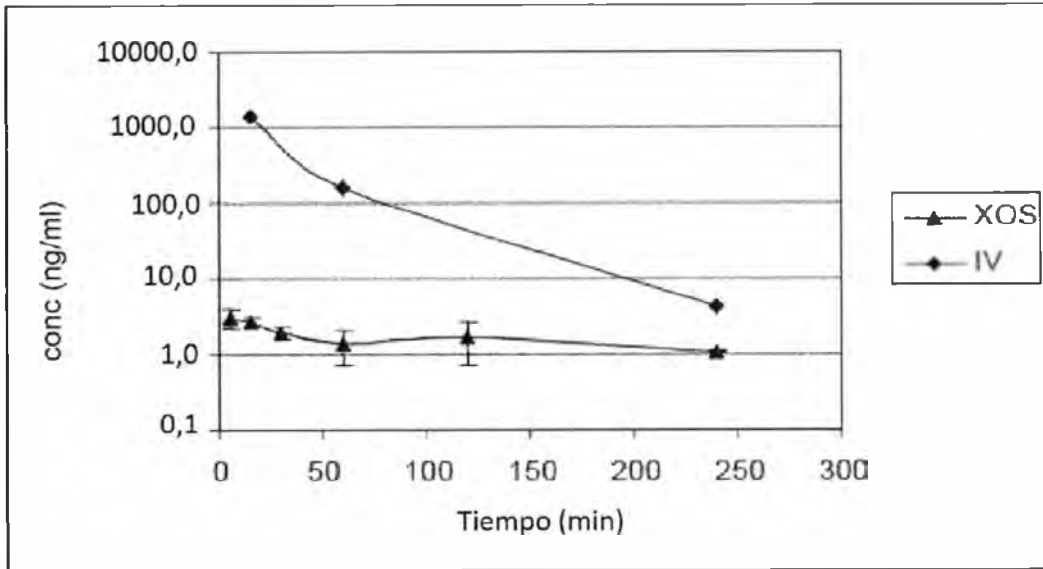


Fig. 3

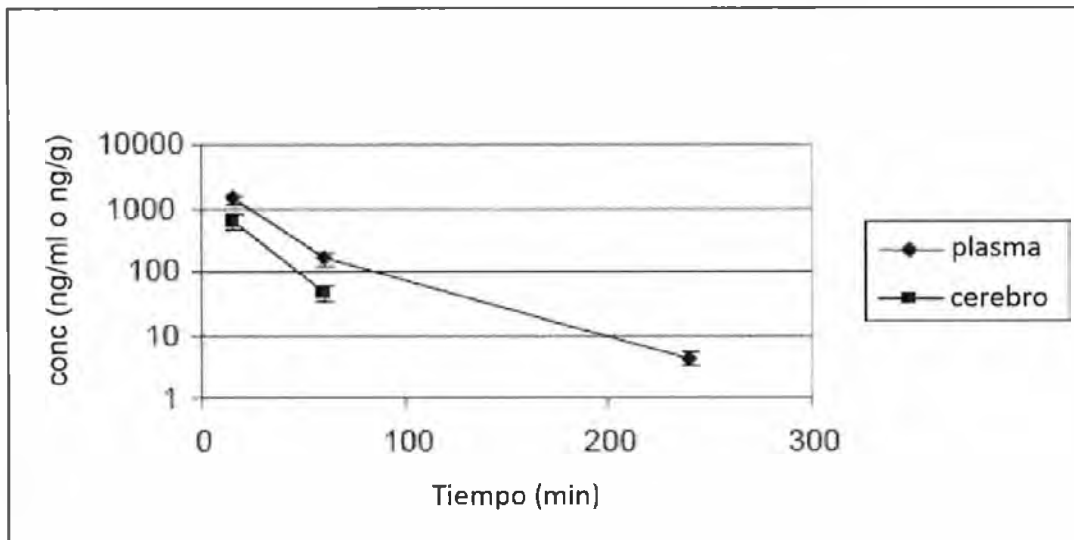


Fig. 4