

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 077**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 16178050 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3112352**

54 Título: **Moduladores de receptores opioides**

30 Prioridad:

15.03.2004 US 553342 P

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

21.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 705 077 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptores opioides

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un modulador de receptor opioide novedoso de la fórmula (I) en el tratamiento de trastornos modulados por opioides.

10 **Antecedentes de la invención**

Los receptores opioides se identificaron a mediados de la década de 1970 y se clasificaron rápidamente en tres subgrupos de receptores (μ , δ y κ). Más recientemente, los tres tipos originales de receptores se han dividido de forma de receptores en subtipos. También se sabe que la familia de los receptores opioides son elementos de la superfamilia de G-protein coupled receptor (Receptores acoplados a proteínas G - GPCR). Más fisiológicamente pertinente son los datos bien establecidos que indican que los receptores opioides se encuentran por todo el sistema nervioso central y periférico de muchas especies de mamíferos, incluidos los humanos, y que la modulación de los receptores respectivos puede producir numerosos, aunque diferentes, efectos biológicos, tanto deseables como no deseables (D.S. Fries, "Analgesics", en *Principles of Medicinal Chemistry*, 4.^a ed.; W.O. Foye, T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; págs. 247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5.^a edición, volumen 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, págs. 321-441). En la bibliografía más actual, se ha informado sobre la probabilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas respectivas aún no determinadas (Pierre J.M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", *Drug Development* 2000, págs. 203-238).

Un par de efectos biológicos identificados para los moduladores opioides han dado lugar a muchos agentes medicinales útiles. Los más importantes son los muchos moduladores de agonistas opioides que actúan centralmente y que se comercializan como agentes analgésicos para atenuar el dolor (p. ej., morfina), así como los agonistas μ que actúan periféricamente para regular la motilidad (p. ej., Loperamida). Actualmente, los estudios clínicos continúan evaluando la utilidad medicinal de los moduladores δ , μ y κ selectivos, así como los compuestos que poseen una modulación combinada de subtipos. Se contempla que tales exploraciones puedan conducir a agentes con nuevas utilidades o agentes con efectos adversos minimizados con respecto a los agentes actualmente disponibles (ejemplos de efectos adversos de la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial de adicción). Actualmente, se evalúan algunos nuevos trastornos del tracto gastrointestinal, en donde los moduladores opioides selectivos o mezclados son tratamientos potenciales para diversos síndromes, motilidad intestinal (íleo posoperatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor posoperatorio, síndrome del intestino irritable, y enfermedad inflamatoria del intestino) (Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", *Drug Development*, 2000, págs. 203-238).

Al mismo tiempo se identificaron los receptores opioides, las encefalinas se identificaron como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", en *Principles of Medicinal Chemistry*, 4.^a ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; págs. 247-269; Schiller descubrió que truncando las encefalinas pentapeptídicas originales a dipéptidos simplificados se obtenía una serie de compuestos que mantienen la actividad opioide (Schiller, P. WO 96/06855). Sin embargo, una desventaja potencial citada para dichos compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P.W. Schiller y col., *Int. J. Pept. Protein Res.* 1993, 41 (3), págs. 313-316).

Más recientemente, se ha descrito una serie de pseudopéptidos opioides que contienen núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos; sin embargo, se indica que esta serie muestra un perfil funcional diferente al descrito en el trabajo de Schiller. (L.H. Lazarus y col., *Peptides* 2000, 21, págs. 1663-1671)

Más recientemente, se han publicado trabajos acerca de estructuras relacionadas con morfina realizados por Wentland y col., en donde se prepararon derivados de carboxamido morfina y sus análogos (M.P. Wentland y col., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, págs. 1717-1721; M.P. Wentland y col., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, págs. 623-626). Wentland descubrió que la sustitución del resto fenol de las estructuras relacionadas con morfina por una carboxamida primaria daba lugar a actividades iguales y hasta actividades 40 veces menores, dependiendo del receptor opioide y la carboxamida. Además, se reveló que cualquier *N*-sustitución adicional en la carboxamida reducía significativamente la actividad de unión deseada.

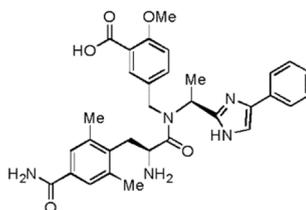
Los compuestos de la presente invención no han sido descritos previamente y se cree que proporcionan ventajas en comparación con compuestos relacionados proporcionando perfiles farmacológicos mejorados.

Los moduladores, agonistas o antagonistas de receptores opioides, son útiles en el tratamiento y la prevención de diversos trastornos de mamíferos, por ejemplo, dolores y trastornos gastrointestinales, tales como síndromes diarreicos, trastornos de motilidad, incluido el íleo y el estreñimiento posoperatorio, y dolor visceral, incluido dolor posoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar moduladores de receptores opioides. Otro objetivo de la invención es proporcionar agonistas de receptores opioides y antagonistas de receptores opioides. Es un objetivo de la presente invención proporcionar ligandos de receptores opioides que son selectivos para cada tipo de receptor opioide mu, delta y kappa. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar ligandos de receptores opioides que modulan dos o tres de los tipos de receptores opioides, mu, delta y kappa, simultáneamente. Es un objetivo de la invención proporcionar determinados compuestos instantáneos que también son útiles como productos intermedios en la preparación de nuevos moduladores de receptores opioides. También es un objetivo de la invención proporcionar un compuesto para tratar o mejorar una condición mediada por un receptor opioide. Y es un objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica útil que comprende un compuesto de la presente invención útil como modulador de receptores opioides.

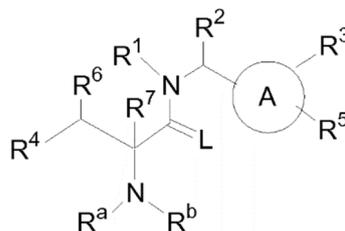
Resumen de la invención

La invención se refiere al uso de un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar un trastorno mediado por el receptor de opioide δ o μ seleccionado de dolor o un trastorno gastrointestinal.

También se describen compuestos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterociclilo, aril(C_{1-6})alquilo, y heteroaril(C_{1-6})alquilo; en donde el arilo del aril(C_{1-6})alquilo está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo; y en donde el cicloalquilo y heterociclilo de R^1 están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})₂amino, halógeno, carboxilo, aril(C_{1-6})alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})₂aminocarbonilo, o aminosulfonilo;

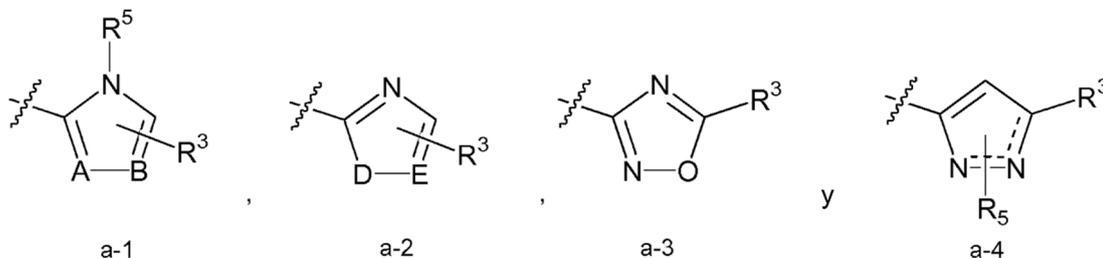
y, en donde el alquilo C_{1-6} de R^1 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})₂amino, halógeno, y carboxilo;

y en donde la parte de arilo y heteroarilo del aril(C_{1-6})alquilo y heteroaril(C_{1-6})alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R^{11} independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ; hidroxi(C_{1-6})alquilo; alcoxi C_{1-6} ; aril(C_{1-6})alquilo; aril(C_{1-6})alcoxi; arilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi; heteroariloxi; cicloalquiloxi; heterociclioxi; amino; alquilamino C_{1-6} ; (alquilo C_{1-6})₂amino; cicloalquilaminocarbonilo C_{3-6} ; hidroxi(C_{1-6})alquilaminocarbonilo; arilaminocarbonilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con carboxilo o C_{1-4} alcoxicarbonilo; heterocicliicarbonilo; carboxilo; alcoxicarbonilo C_{1-6} ; alquilcarbonilamino C_{1-6} ; alquilcarbonilamino C_{1-6} ; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} ; (alquilo C_{1-6})₂aminocarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; o hidroxilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo (C_{1-8}), aril(C_{1-6})alcoxi(C_{1-6})alquilo, o aril(C_{1-8})alquilo;

en donde la parte arilica de los sustituyentes que contienen arilo de R² son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, dialquilamino y trialquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y en donde los sustituyentes alquilo y alcoxi de arilo son opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino o arilo;

A se selecciona del grupo que consiste en arilo, sistema de anillo **a-1**, **a-2**, **a-3**, y **a-4**, opcionalmente sustituido con R³ y R⁵;



en donde

A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N y C-C;

D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N;

R³ es uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo, aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₂₋₆)alquenoilo, aril(C₂₋₆)alquinoilo, heteroarilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₂₋₆)alquenoilo, heteroaril(C₂₋₆)alquinoilo, amino, alquilamino C₁₋₆, (C₁₋₆alquil)₂ amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, y halógeno;

en donde la parte arilo y heteroarilo de R³ están opcionalmente sustituidas con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), arilalcoxi (C₁₋₆), arilo, ariloxi, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, carboxi(C₁₋₆)alquilamino, carboxilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, carboxi(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, -C(O)-NH-CH(-R^c)-C(O)-NH₂, y alquilo C₁₋₆;

en donde el alquilo C₁₋₆ de R³ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, (C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, aril(C₁₋₄)alcoxi, y heteroaril(C₁₋₄)alcoxi;

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilo(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, arilo, y heteroarilo;

R⁴ es arilo o heteroarilo; en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo R⁴¹; en donde R⁴¹ es alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), arilo(C₁₋₆)alcoxi, aril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi, heteroaril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxilo, o ciano; y en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆ o (alquilo C₁₋₆)₂amino; y en donde la parte arilo del alquilcarboniloxi de arilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halógeno, ciano, amino, e hidroxilo;

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

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

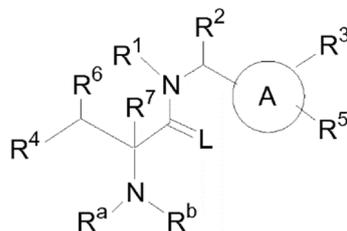
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^a y **R^b** son sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o, cuando R^a y R^b son diferentes de hidrógeno, R^a y R^b opcionalmente se toman junto con el nitrógeno al cual están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho elementos;

L se selecciona del grupo que consiste en O, S, y N(R^d); en donde R^d es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

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

También se describen compuestos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

5

en donde:

10 **R¹** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, aril(C₁₋₆)alquilo, y heteroaril(C₁₋₆)alquilo; en donde cuando **R¹** es fenil(C₁₋₆)alquilo, el fenilo está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo;

en donde **R¹** es alquilo C₁₋₂, dicho alquilo C₁₋₂, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, trifluorometilo y carboxilo;

15 y además, en donde **R¹** es alquilo C₃₋₆, dicho alquilo C₃₋₆ esta opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, (C₁₋₆alquil)₂amino, halógeno y carboxilo;

20 y en donde el cicloalquilo y heterociclilo de alquilo C₁₋₂ y el alquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, trifluorometilo, carboxilo, aril(C₁₋₆)alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo CC₁₋₆, (alquilo CC₁₋₆)₂aminocarbonilo, y aminosulfonilo;

25 además, en donde el cicloalquilo y heterociclilo de **R¹** están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxil(C₁₋₆)alquilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, trifluorometilo, carboxilo, aril(C₁₋₆)alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, y aminosulfonilo;

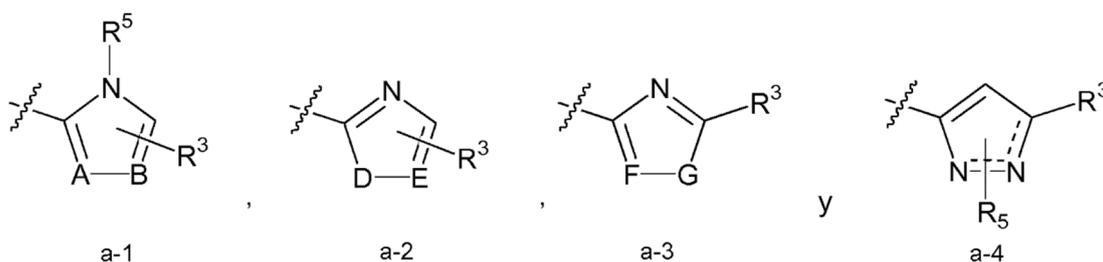
30 además, en donde la parte arilo y heteroarilo de los sustituyentes **R¹** aril(C₁₋₆)alquilo y heteroaril(C₁₋₆)alquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes **R¹¹** independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆; hidroxil(C₁₋₆)alquilo; alcoxi C₁₋₆; alquilo C₆₋₁₀aril(C₁₋₆); alcoxi C₆₋₁₀aril(C₁₋₆); arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y carboxilo; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi; heterocicliloxi; amino; alquilamino C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)₂amino; cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₆; hidroxil(C₁₋₆)alquilaminocarbonilo; arilaminocarbonilo C₆₋₁₀, en donde el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con carboxilo o alcoxicarbonilo C₁₋₄; heterociclilcarbonilo; carboxilo; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alcoxicarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₆; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

35 siempre que no más de un sustituyente **R¹¹** se seleccione del grupo que consiste en C₆₋₁₀aril(C₁₋₆)alquilo; alcoxi C₆₋₁₀aril(C₁₋₆); arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y carboxilo; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi; arilaminocarbonilo C₆₋₁₀, heterociclilcarbonilo; y heterocicliloxi;

40 **R²** es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxialquilo (C₁₋₈), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₆)alquilo, o C₆₋₁₀aril(C₁₋₈)alquilo;

45 en donde el grupo arilo de los sustituyentes que contienen arilo C₆₋₁₀ de **R²** son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, dialquilamino y trialquilamino de C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y en donde los sustituyentes alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ de arilo son opcionalmente sustituidos con hidroxil, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino o arilo C₁₋₆;

A se selecciona del grupo que consiste en arilo, sistema de anillo **a-1**, **a-2**, **a-3**, y **a-4**, opcionalmente sustituido con **R³** y **R⁵**;



en donde

- 5 A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N y C-C;
 D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N;
 F-G se selecciona del grupo que consiste en N-O y C-O;

10 **R³** es uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo, aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₂₋₆)alquenilo, aril(C₂₋₆)alquinilo, heteroarilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₂₋₆)alquenilo, heteroaril(C₂₋₆)alquinilo, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, y halógeno;

15 en donde el arilo, heteroarilo y el arilo y heteroarilo de aril(C₁₋₆)alquilo, aril(C₂₋₆)alquenilo, aril(C₂₋₆)alquinilo, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₂₋₆)alquenilo, heteroaril(C₂₋₆)alquinilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes flúor o uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, aril(C₆₋₁₀)alquilo(C₁₋₆), aril(C₆₋₁₀)alcoxi(C₁₋₆), aril(C₆₋₁₀), ariloxi C₆₋₁₀, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₁₋₆)alcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C₆₋₁₀, heteroarilamino, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, carboxi(C₁₋₆) alquilamino, carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, carboxi (C₁₋₆) alquilaminocarbonilo, ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, y alquilsulfonilamino C₁₋₆; siempre que no más de uno de tales sustituyentes en la parte arilo o heteroarilo de R³ se seleccionen del grupo que consiste en C₆₋₁₀aril(C₁₋₆)alquilo, C₆₋₁₀aril(C₁₋₆)alcoxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroaril(C₁₋₆)alquilo, heteroaril(C₁₋₆)alcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C₆₋₁₀, y heteroarilamino;

25 y en donde el alquilo C₁₋₆, y alquilo C₁₋₆ de aril(C₁₋₆)alquilo y heteroaril(C₁₋₆)alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, aril(C₁₋₄)alcoxi, y heteroaril(C₁₋₄)alcoxi;

30 **R⁴** es arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

35 en donde R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R⁴¹ independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆, o (alquilo C₁₋₆)₂ amino; alcoxi (C₁₋₆); fenil(C₁₋₆)alcoxi; fenil(C₁₋₆)alquilcarboniloxi, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino; un heteroaril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi de 5 elementos no fusionados; un heteroarilo de 5 elementos no fusionados; hidroxilo; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆ o (alquilo C₁₋₆)₂amino; (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, en donde cada alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆ o (alquilo C₁₋₆)₂amino; heterociclicarbonilo, en donde el heterociclico es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 elementos y dicho heterociclico está unido al carbono carbonilo mediante un átomo de nitrógeno; carboxilo; o ciano; y en donde la parte fenilo del fenil(C₁₋₆)alquilcarboniloxi está opcionalmente sustituida con alquil(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆), halógeno, ciano, amino o hidroxilo;

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

50 **R⁵** es un sustituyente en un átomo de nitrógeno de anillo A seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

55 **R⁷** es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxil(alquilo), y fenil(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₄)alquilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

5 R³ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno y arilo; en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, carboxilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C₁₋₃, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₃, y (alquilo C₁₋₃)₂amino;

10 R⁴ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R⁴¹ independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₆), fenil(C₁₋₆)alcoxi; hidroxilo; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo, en donde el heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 elementos y dicho heterociclilo está unido al carbono carbonilo mediante un átomo de nitrógeno; carboxilo; y ciano;

15 siempre que no más de un R⁴¹ sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)₂aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, carboxilo, o un sustituyente que contiene fenilo.

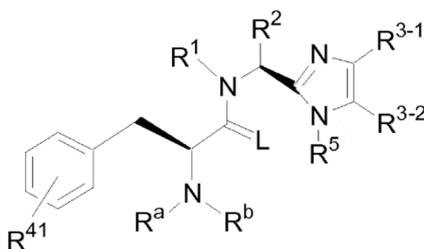
R⁵ es hidrógeno o metilo;

20 R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o, cuando R^a y R^b son diferentes de hidrógeno, R^a y R^b opcionalmente se toman junto con el nitrógeno al cual están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete elementos;

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

25

También se describen compuestos de la fórmula (Ib)



Fórmula (Ib)

30 en donde las variables son como se han definido anteriormente. En otra realización L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

Tabla I

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
1	2-Aminocarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
2	2-Ciano-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
3	2-Bromo-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
4	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
5	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
6	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
7	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
8	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
9	3-Metoxicarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	3-Metoxicarbonil-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
11	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
12	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
13	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
14	3-Metoxi-4-carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	3,4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
16	Piperidin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H

ES 2 705 077 T3

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
17	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
18	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
19	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-bromofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-carboxifenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
21	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	benciloxi-metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
23	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-aminocarbonilfenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
24	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-cianofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	Isopropilo	H	quinoxalin-8-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
26	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-bromofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
27	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-cianofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
28	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-aminocarbonilfenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
29	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-carboxifenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
30	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
31	[1,3]-benzodioxal-5-ilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
32	4-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
33	3-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
34	2,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
35	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
36	Isopropilo	H	4-metilcarbonilfenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
37	Isopropilo	H	3-fluoro, 4-carboxi-fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
38	Isopropilo	H	2-feniletilen-1-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
39	Isopropilo	H	4-hidroximetilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
40	Benzhidrilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
41	Isopropilo	H	4-cianofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
42	Bencilo	metilo	4-trifluorometilfenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
43	Isopropilo	H	3-trifluorometoxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
44	Isopropilo	H	4-trifluorometoxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
45	Isopropilo	H	3-metanosulfonilaminofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
46	Isopropilo	H	4-(2-carboxietil)fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
47	Isopropilo	H	3-amino-5-carboxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
48	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
49	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-carboxilo	H
50	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
51	4-Metoxicarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
52	3-Metoxicarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
53	1-Benciloxicarbonil-piperadin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
54	Furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
55	Furan-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
56	Ciclohexilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
57	Piperidin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
58	Bencilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
59	Bencilo	metilo	3-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	Isopropilo	H	3-cianofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
61	Isopropilo	H	2,5-difluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
62	Isopropilo	H	4-metanosulfonilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
64	Bencilo	benciloximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65	Isopropilo	H	Br	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
66	Isopropilo	H	4-dimetilaminofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
67	Isopropilo	H	3-dimetilaminocarbonilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
68	Isopropilo	H	3-hidroxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
69	Isopropilo	H	4-aminocarbonilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
70	Isopropilo	H	3-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
71	Isopropilo	H	2,4-difluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
72	Isopropilo	H	3-metanosulfonilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H

ES 2 705 077 T3

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
73	Isopropilo	H	3-aminocarbonilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
74	Bencilo	metilo	4-trifluorometilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
75	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
76	Bencilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
77	4-Dimetilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	Me	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
78	4-Dimetilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
79	4-Metilcarbonilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
80	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
81	4-Hidroxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
83	Bencilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
84	Isopropilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
85	Isopropilo	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
86	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-Dimetilo, 4-aminocarbonilo	H
87	3,4-Dicloro-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
88	4-Metilcarboniloxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
89	4-Metoxicarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
90	3-Aminocarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
91	3-Ciano-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
92	Piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
93	Piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
94	1-(R)-feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
95	1-(S)-feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
96	2-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
97	2,6-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
98	3-Fenoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
99	Naftalen-1-il-metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
100	Naftalen-2-il-metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
101	3-Bromo-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
102	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
103	2,4-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
104	Bencilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
105	Bencilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
106	Bencilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
107	Bencilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
108	3-Fenilprop-1-ilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
109	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
111	1-Feniletilo diastereómero A	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
112	1-Feniletilo diastereómero B	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
114	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
115	Isopropilo	H	4-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
116	Isopropilo	H	3-fluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
117	Isopropilo	H	2-fluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
118	Isopropilo	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
119	H	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
120	Isopropilo	3-(aminometil)fenilmetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
121	Isopropilo	3-aminocarbonilfenilmetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
122	Isopropilo	3-cianofenilmetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
123	Isopropilo	H	4-carboxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
124	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
125	Isopropilo	H	4-metoxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
126	Isopropilo	H	3,5-difluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
127	Ciclohexilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
129	Carboximetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
130	Isopropilo	H	3-hidroximetilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
131	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H

ES 2 705 077 T3

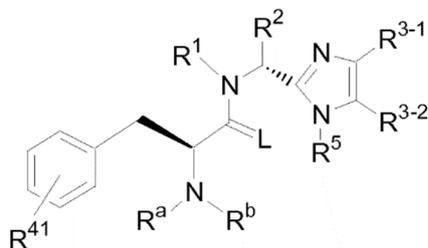
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
132	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	4-idroxiilo	H
133	Isopropilo	H	3-carboxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
134	Isopropilo	H	3-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
135	Isopropilo	H	2-metoxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
136	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
137	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
138	Isopropilo	benciloximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
139	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-[2-(2,6-dimetil-4-idroxiifenil)-1-aminocarboniloxi]	H
140	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
141	Isopropilo	H	3,5-diclorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
142	Isopropilo	H	3-metoxifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
143	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
145	Isopropilo	H	2-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
146	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
147	Isopropilo	H	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
148	Isopropilo	H	3-metilcarbonilaminofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
149	Isopropilo	H	4-trifluorometilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
150	Isopropilo	H	naftalen-2-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
151	Isopropilo	H	2-trifluorometilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
152	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	4-idroxiilo	H
153	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	4-idroxiilo	H
154	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	4-idroxiilo	H
155	Isopropilo	H	2-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
156	Isopropilo	H	naftalen-1-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
157	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
158	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	4-idroxiilo	H
159	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
160	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
161	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-idroxiilo	H
162	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
163	Isopropilo	H	4-fluorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
164	Isopropilo	H	3,5-bis-trifluorometilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
165	Isopropilo	H	2-metilfenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
166	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
167	2-Dimetilamino-1-metil-et-1-ilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
168	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
169	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
170	Etilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
171	Metilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-idroxiilo	H
172	H	3-aminocarbonilfenilmetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
173	H	3-cianofenilmetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
174	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
175	H	benciloximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
176	H	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
177	H	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
178	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
179	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-morfolin-1-carbonilo	H
181	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilaminocarbonilo	H
183	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilaminocarbonilo	H
185	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
186	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
187	H	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxiilo	H
188	H	isopropilo	fenilo	H	H	4-idroxiilo	H
189	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminosulfonilo	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
190	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
191	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
192	Ciclopropilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
193	Ciclopropilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
194	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
195	Isopropilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
196	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
197	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
198	Metilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
199	Metilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
202	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
204	Metilo	metilo	bencilo	H	H	4-hidroxilo	H
205	Metilo	metilo	bencilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
207	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
209	H	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
211	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
213	H	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
215	Etilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
216	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
218	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
219	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
224	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
225	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
226	2-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
227	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
229	2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
230	2-Carboxi-4,5-dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
231	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	H	H
232	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
233	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
234	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-imidazol-2-ilo	H
236	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
237	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
238	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
239	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
240	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
241	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Cl	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
242	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
243	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
244	Bis-3,4-trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
245	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
246	Quinolin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
247	4-Metoxinaftalen-1-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
248	4-Trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
249	4-Trifluorometil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
250	4-Isopropiloxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
251	3-Etoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
252	5-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
253	5-Carboxi-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
254	6-Carboxi-piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
255	6-Metoxicarbonil-piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
256	5-Carboxi-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
257	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
258	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
259	Bencilo	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
260	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
261	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
262	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H/ Me
263	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
264	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H/ Me
265	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
266	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	H	H
267	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
268	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
269	3-Metoxicarbonilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
270	3-Carboxilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
271	3-Metoxicarbonilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
272	3-Carboxilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
274	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-benciloxi	H/ Me
275	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
277	3-Carboxi-fenilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	4-aminocarbonilo	H
279	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
286	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
287	5-Carboxi-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
288	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	3-bromofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
289	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-yodofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
290	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	2-bromofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
291	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-bromofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
292	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
293	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	metilo	H	4-hidroxilo	H
295	3-Aminocarbonilo-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
296	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
297	-3-Aminocarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
298	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
299	3-(2-Hidroxiet-1-il-aminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
300	3-(Ciclopropilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
301	3-(Fenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
303	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
304	5-Carboxi-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
305	3-(Fenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
306	3-(3-carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
307	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
308	3-(4-carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
309	3-(2- <i>f</i> -Butil-tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
310	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo
311	2-Metoxicarbonil-piridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
312	4-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
313	6-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
315	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
316	2-Carboxi-piridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
317	6-Carboxi-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

Entre los compuestos ilustrativos figuran compuestos de la fórmula (Ic):



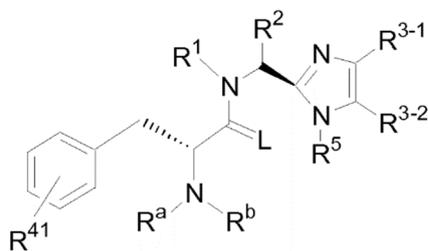
Fórmula (Ic)

5
 en donde las variables son como se han definido anteriormente. También se describen compuestos en donde L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

10
 Tabla II

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
22	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	benciloximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
63	Isopropilo	hidroximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
82	Isopropilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
110	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
113	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
128	Ciclohexilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
144	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
180	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-(morfolin-4-ilcarbonilo)	H
182	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilaminocarbonilo	H
184	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilaminocarbonilo	H
203	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
206	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
208	H	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
210	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
212	H	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
214	Étilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
217	Étilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
220	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
221	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
222	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxilo	H
223	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxilo	H
228	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
276	3-Carboxi-fenilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	4-aminocarbonilo	H
278	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
280	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
281	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
282	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
283	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
294	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	4-hidroxilo	H
314	6-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
318	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

También se describen composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (Id):



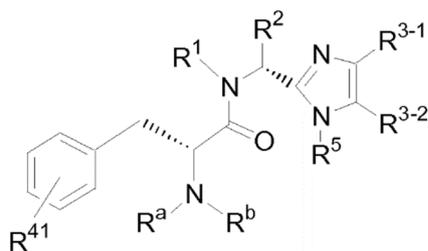
Fórmula (Id)

5 en donde las variables son como se han definido anteriormente. También se describen compuestos en donde L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

10 Tabla III

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

También se describen compuestos de la fórmula (Ie)



Fórmula (Ie)

15 en donde las variables son como se han definido anteriormente. También se describen compuestos en donde L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

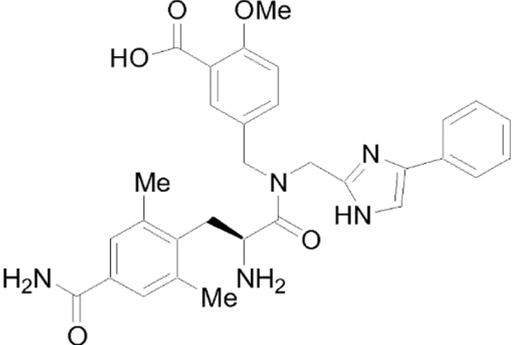
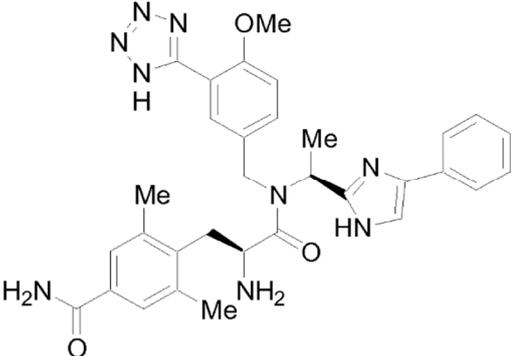
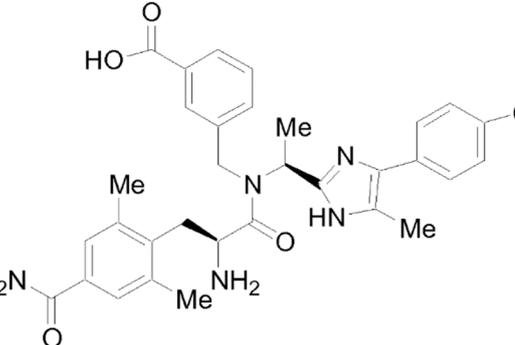
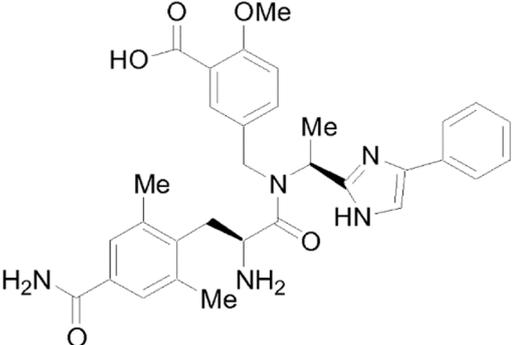
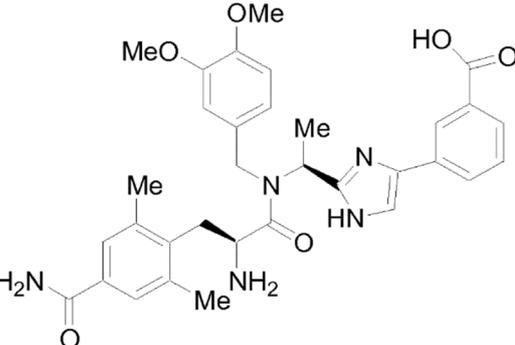
20 Tabla IV

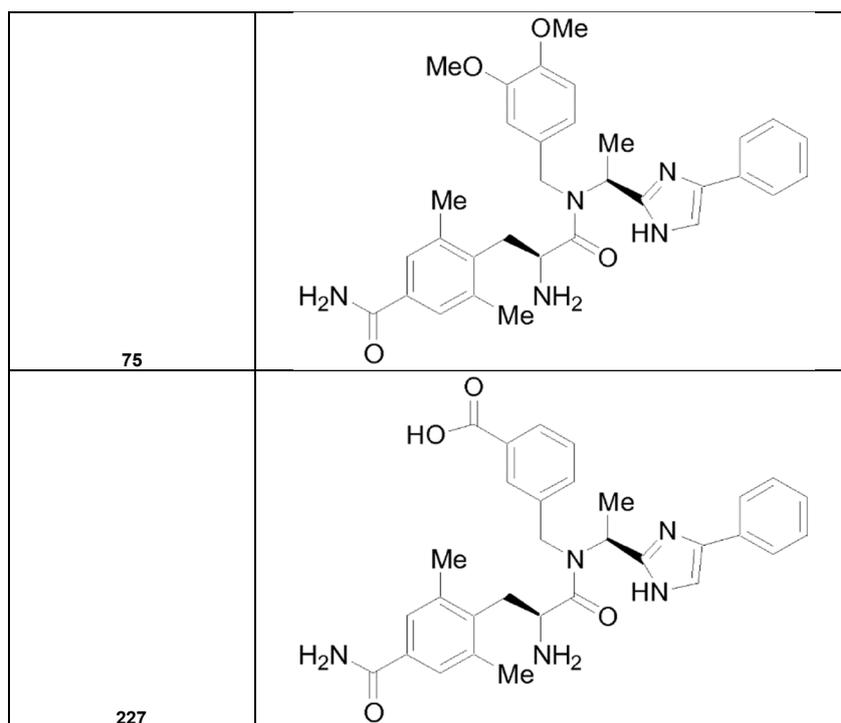
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a / R ^b
284	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
285	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

Los compuestos mostrados en la Tabla V también se describen en la presente memoria:

25 Tabla V

Comp.	
4	

<p>6</p>	
<p>8</p>	
<p>12</p>	
<p>18</p>	
<p>20</p>	



Los compuestos de la presente memoria descriptiva también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para utilizar en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas (*Ref. Internacional J. Pharm.*, **1986**, *33*, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, **1997** (Jan), *66*, *1*, 1). Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos representativos incluyen, aunque no de forma limitativa, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, pamoico, 2-naftalensulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o ácido trifluoroacético. Las bases orgánicas o inorgánicas representativas incluyen, aunque no de forma limitativa, sales básicas o catiónicas tales como benzatína, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

Se describen profármacos de los compuestos de fórmula (I). En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en el tratamiento según se describe en la presente descripción, el término “administración” abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos en el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al sujeto. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

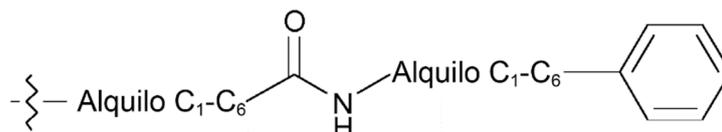
Cuando los compuestos según esta memoria descriptiva tienen al menos un centro quiral, pueden existir, en consecuencia, como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, también pueden existir de forma adicional como diastereómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros individuales o diastereómeros, ya sea por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser disueltos en sus componentes enantiómeros o diastereómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares estereoisoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de la cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden disolverse mediante la formación de amidas o ésteres estereoisoméricos, seguidos por separación cromatográfica y retirada de la sustancia auxiliar quiral. De forma alternativa, los compuestos pueden disolverse utilizando una columna HPLC quiral. Se entiende que se describen todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede resultar necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquier de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse mediante grupos de protección convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John

Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser retirados en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

5 Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están previstos como incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también estar previstos para quedar abarcados en el alcance de esta invención.

10 En general, según las reglas de nomenclatura estándar utilizadas en toda la descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “fenil C₁-C₆ alquilamido C₁-C₆alquilo” designa un grupo de la fórmula:



15 Se prevé que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta memoria descriptiva pueden ser seleccionados por un el experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos expuestos en la presente memoria.

20 Un sustituyente seleccionado “independientemente” se refiere a un grupo de sustituyentes, en donde los sustituyentes pueden ser diferentes. Por tanto, los números designados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la parte alquilo de un sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz del prefijo.

25 Como se utiliza en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, “alquilo” utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o a cualquier número dentro de este intervalo. El término “alcoxi” se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma similar, los términos “alquenilo” y “alquinilo” se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en donde una cadena alquenilo tiene al menos un enlace doble en la cadena y una cadena alquinilo tiene al menos un enlace triple en la cadena. Una cadena alquilo y alcoxi pueden estar sustituidas en un átomo de carbono. En los grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como (alquilo C₁₋₆)₂amino, los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

35 El término “cicloalquilo” se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente insaturados, de 3 a 14 elementos de átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos anillos incluyen, aunque no de forma limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. De forma alternativa, el anillo cicloalquilo puede estar fusionado con un anillo benceno (cicloalquilo benzofusionado), un anillo heteroarilo 5 o 6 elementos (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional) para formar un cicloalquilo fusionado con heteroarilo.

40 El término “heterociclilo” se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 elementos en los cuales de 1 a 2 elementos son nitrógeno o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 elementos en los cuales cero, uno o dos elementos son nitrógeno y hasta dos elementos son oxígeno o azufre; en donde, opcionalmente, el anillo contiene de cero a un enlace insaturado y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 elementos, contiene hasta dos enlaces insaturados. El término “heterociclilo” incluye un 5 a 7 heterociclos monocíclicos de elementos fusionados con un anillo benceno (heterociclilo benzofusionado), un anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 elementos, un anillo heterociclilo de 5 a 7 elementos (de la misma definición indicada anteriormente pero sin la opción de otro anillo fusionado) o fusionado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo anillo para formar un resto espiro. Para los compuestos presentes de la invención, los elementos anulares del átomo de carbono que forman el anillo de heterociclilo están completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo de heterociclilo parcialmente saturado. El término “heterociclilo” incluye también un heterociclo monocíclico de 5 a 7 elementos con puente para formar anillos bicíclicos. Estos compuestos no se consideran totalmente aromáticos y no se denominan compuestos heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque no de forma limitativa, pirrolinilo (que incluyen 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

60 El término “arilo” se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 átomos de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de tales anillos arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, fenilo, naftalenilo o antracenilo. Los grupos arilo preferidos para la práctica de esta invención son fenilo y naftalenilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 elementos, en donde el anillo consiste de átomos de carbono y tiene al menos un elemento heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 elementos, el anillo heteroarilo contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 elementos, el anillo heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Si el anillo de 6 elementos tiene tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo de heteroarilo está fusionado con un anillo de benceno (heteroarilo benzofusionado), un anillo heteroarilo de 5 o 6 elementos (que contiene uno de O, S, o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquilo de 5 a 7 elementos o un anillo heterociclo de 5 a 7 elementos (según se ha definido anteriormente pero sin la opción de otro anillo fusionado). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; los grupos heteroarilo fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

El término “arilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (p. ej., bencilo, fenetilo). De forma similar, el término “arilalcoxi” indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (p. ej., benciloxi).

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que se sustituyen con múltiples halógenos se sustituyen de modo que se obtienen compuestos que son estables.

Siempre que el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (p. ej., arilalquilo, alquilamino) debe interpretarse como incluyente de las limitaciones indicadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la parte alquilo de un sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz de prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los elementos independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas la combinación de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente así como subcombinaciones de los mismos (p. ej., C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, deseada por un investigador veterinario, médico u otro profesional sanitario, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

Los compuestos de la presente memoria descriptiva son moduladores de receptores opioides útiles. Especialmente, determinados compuestos son agonistas de receptores opioides útiles en el tratamiento o mejora de condiciones tales como el dolor y los trastornos gastrointestinales. Ejemplos de dolor previsto para estar comprendido dentro del ámbito de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con una lesión de tejido estructural o blando, dolor relacionado con inflamación, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como el causado por lesión aguda, traumatismo o cirugía y dolor crónico como el causado por afecciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia posherpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor posteriores a accidente cerebrovascular o dolores de cabeza en racimo o migraña. Ejemplos de trastornos gastrointestinales previstos para estar comprendidos dentro del alcance de esta invención incluyen, aunque no de forma limitativa, síndromes diarreicos, trastornos de motilidad tales como diarrea predominante, o síndrome del intestino irritable, y dolor visceral y diarrea asociada con la enfermedad inflamatoria del intestino, incluida la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Entre los ejemplos de trastornos gastrointestinales en los que son útiles los antagonistas de receptores opioides (“OR”) figuran el síndrome del intestino irritable, ileo posoperatorio y estreñimiento, incluido, aunque no de forma limitativa, el estreñimiento asociado con el tratamiento de dolor crónico con opiáceos. La modulación de más de un subtipo de receptor de opioides también es útil del siguiente modo: un compuesto que es una mezcla de agonista OR mu y antagonista OR delta podría tener propiedades antidiarreicas sin tener una fuerte tendencia a causar estreñimiento. Un compuesto que es una mezcla de agonista OR mu y agonista OR delta resulta útil en los casos de diarrea severa que son resistentes al tratamiento con agonistas OR mu puros, o tiene utilidad adicional en el tratamiento del dolor visceral asociado con la inflamación y la diarrea.

En consecuencia, un compuesto de la presente memoria descriptiva puede administrarse por cualquier vía de administración convencional incluida, aunque no de forma limitativa, administración oral, nasal, pulmonar, sublingual, ocular, transdérmica, rectal y parenteral (es decir, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.). Actualmente, se prefiere administrar los compuestos de la presente invención vía modos de administración distintos de la administración pulmonar o parenteral. Sin embargo, los compuestos preferidos proporcionados en la Tabla IV pueden administrarse mediante modos de administración pulmonar o parenteral.

Para preparar las composiciones farmacéuticas, se mezcla uniformemente uno o más compuestos de la fórmula (I) o sal de los mismos como ingrediente activo con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación

farmacéutica convencionales, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Pueden encontrarse descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, volúmenes 1-3, revisado por Lieberman y col.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, revisado por Avis y col.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, revisado por Lieberman y col.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

En la preparación de una composición farmacéutica de la presente memoria descriptiva en forma de dosificación líquida para la administración oral, tópica y parenteral, puede utilizarse cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos usuales. Por consiguiente, para formas de dosificación líquidas, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes de control del pH (es decir, tampones), agentes osmóticos, agentes colorantes, saborizantes, fragancias, conservantes (es decir, para controlar el crecimiento microbiano, etc.) y un vehículo líquido. No serán necesarios todos los componentes arriba indicados para cada forma de dosificación líquida.

En preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos secos para la reconstitución o inhalación, gránulos, cápsulas, comprimidos, cápsulas de gel, comprimidos y pastillas (incluyendo, cada uno, formulaciones de liberación inmediata, liberación sincronizada y liberación sostenida), los vehículos adecuados y aditivos incluyen, aunque no de forma limitativa, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes deslizantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las pastillas pueden recubrirse con azúcar, recubrirse con gelatina, recubrirse con películas o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis eficaz tal como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg (preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día (preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día y más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día). Preferiblemente, el método para el tratamiento de condiciones que pueden ser mediadas por los receptores opioides descritos en la presente invención utilizando cualquiera de los compuestos según se define en la presente memoria, la forma de dosificación contendrá un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg; y, con mayor preferencia, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del compuesto, y puede estar constituido en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Las dosis, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los individuos, la severidad de la condición que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. Puede emplearse el uso de cualquier administración diaria o dosificación posperiódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos secos para la reconstitución o inhalación, gránulos, gominolas, soluciones sólidas o suspensiones, aerosol dosificado o espray líquidos, gotas, o supositorios para la administración por vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, rectal, vaginal, inhalador de polvo seco u otros medios de inhalación o insuflación.

Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales, tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, almidón (es decir, maíz, trigo o almidón de patata, que puede ser hidrolizado), lactosa (granulada, deshidratada por pulverización o anhidra), sacarosa, diluyentes a base de sacarosa (azúcar de pastelería; sacarosa más aproximadamente 7 a 10 por ciento en peso de azúcar invertido; sacarosa más aproximadamente 3 por ciento en peso de dextrinas modificadas; sacarosa más azúcar invertido, aproximadamente 4 por ciento en peso de azúcar invertido, de aproximadamente 0,1 a 0,2 por ciento en peso de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (es decir, celulosa microcristalina AVICEL™, comercializada por FMC Corp.), fosfato dicálcico, sulfato cálcico dihidratado, lactato cálcico trihidratado y similares. Los aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, goma de acacia, goma guar, goma tragacanto, sacarosa, gelatina, glucosa, almidón y materiales celulósicos (es decir, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares), aglutinantes solubles o dispersables en agua (es decir, ácido algínico y sales del mismo,

silicato de aluminio magnesio, hidroxietilcelulosa [es decir, TYLOSE™ comercializada por Hoechst Celanese], polietilenglicol, ácidos de polisacárido, bentonitas, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos y almidón pregelatinizado) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, almidones (maíz, patata, etc.), glicolatos de almidón sódico, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de aluminio magnesio), celulosas (tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (es decir, almidón de maíz, etc.), gomas (es decir, agar, guar, goma de algarroba, karaya, pectina, y goma tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada y similares. Los lubricantes y agentes antiadherentes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, estearatos (magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, ceras de talco, stearowet, ácido bórico, cloruro sódico, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, laurilsulfato sódico, laurilsulfato de magnesio y similares. Los deslizantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, talco, almidón de maíz, sílice (es decir, sílice CAB-O-SIL™ comercializado por Cabot, SYLOID™, comercializado por W.R. Grace/Davison, y sílice AEROSIL™ comercializada por Degussa) y similares. Pueden añadirse edulcorantes y saborizantes a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. De forma adicional, pueden añadirse o aplicarse colorantes y recubrimientos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del medicamento o para fines estéticos. Estos portadores se formulan con la sustancia farmacéuticamente activa para proporcionar una dosis apropiada precisa de la sustancia farmacéuticamente activa con un perfil de liberación terapéutico.

Generalmente, estos vehículos se mezclan con la sustancia farmacéuticamente activa para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de la sustancia farmacéuticamente activa de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Generalmente, la preformulación se formará por uno de los tres métodos comunes: (a) granulación en húmedo, (b) granulación en seco y (c) mezcla en seco. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o pastillas que contienen las composiciones novedosas también pueden formularse en forma de comprimidos o pastillas de capas múltiples para proporcionar un producto de liberación sostenida o doble. Por ejemplo, un comprimido o pastilla de liberación doble puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de materiales poliméricos tales como goma laca, acetato de celulosa (es decir, acetato-ftalato de celulosa, trimetilitato ftalato de celulosa), ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metil metacrilato y similares. Los comprimidos de liberación prolongada pueden obtenerse también por recubrimiento de película o granulación en húmedo utilizando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación húmeda actúa como los agentes aglutinantes) o sólidos de bajo punto de fusión en forma fundida (que en una granulación húmeda puede incorporar el ingrediente activo). Estos materiales incluyen ceras de polímeros naturales y sintéticos, aceites hidrogenados, ácidos y alcoholes grasos (es decir, cera de abejas, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), ésteres de ácidos grasos jabones metálicos y otros materiales aceptables que pueden utilizarse para granular, recubrir, atrapar o limitar de otro modo la solubilidad de un ingrediente activo para lograr un producto de liberación prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para su administración por vía oral o inyectable incluyen, aunque no de forma limitativa, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como acacia, agar, alginato (es decir, alginato de propileno, alginato sódico y similares), guar, karaya, algarroba, pectina, tragacanto, y goma xantana, materiales celulósicos, tales como, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos, polímeros sintéticos tales como polivinil pirrolidona, carbómero (es decir, carboxipolimetileno) y polietilenglicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulguita o sepiolita; y otros agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables tales como lecitina, gelatina o similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, docusato sódico, laurilsulfato sódico, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de los mismos. El agente desfloculante o dispersante adecuado incluye lecitinas de grado farmacéutico. El agente floculante adecuado incluye, aunque no de forma limitativa, electrolitos neutros simples (es decir, cloruro sódico, potasio, cloruro, y similares), polímeros insolubles y especies de polielectrolito de alta carga, iones divalentes o trivalentes solubles en agua (es decir, sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos y fosfatos (que pueden utilizarse conjuntamente en formulaciones como tamponadores del pH y agentes floculantes). Los conservantes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, parabenos (es decir, metilo, etilo, *n*-propilo y *n*-butilo), ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternario, alcohol bencílico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Existen muchos vehículos líquidos que pueden utilizarse en formas de dosificación farmacéuticas líquidas; sin embargo, el vehículo líquido que se utiliza en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el o los

agentes de suspensión. Por ejemplo, los vehículos líquidos no polares, tales como ésteres grasos y vehículos líquidos aceites, se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de bajo HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo), hectorita de estearalconio, resinas insolubles en agua, polímeros formadores de película insolubles en agua y similares. Por el contrario, los líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles y glicoles se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como tensioactivos de alto HLB, silicatos de arcillas, gomas, materiales celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares.

Además, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden administrarse en una forma de dosificación intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados o vía parches transdérmicos para la piel, cuya composición es bien conocida por los expertos en la técnica. Por supuesto, para la administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de una dosis terapéutica será continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

Los compuestos de esta memoria descriptiva pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de las composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica en todo tratamiento de los trastornos que puedan ser mediados o mejorados por los receptores opioides para un sujeto que lo necesite.

La dosis diaria de una composición farmacéutica de la presente memoria descriptiva puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 7000 mg por adulto humano por día; con máxima preferencia, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 2100 mg por adulto humano por día. Para la administración oral, las composiciones se suministran preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto a tratar. Una cantidad eficaz del medicamento se administra comúnmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día. Ventajosamente, un compuesto de la presente memoria descriptiva puede administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica y variará con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la intensidad de la preparación y el avance de la dolencia. Además, los factores asociados con el individuo en particular a tratar, incluyendo la edad, peso, dieta y hora de administración del individuo, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado.

Los nombres IUPAC representativos de los compuestos de la presente invención se obtuvieron utilizando el programa informático de nomenclatura AutoNom Versión 2.1 proporcionado por Beilstein Informationssysteme.

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva, especialmente los esquemas y ejemplos, son los siguientes:

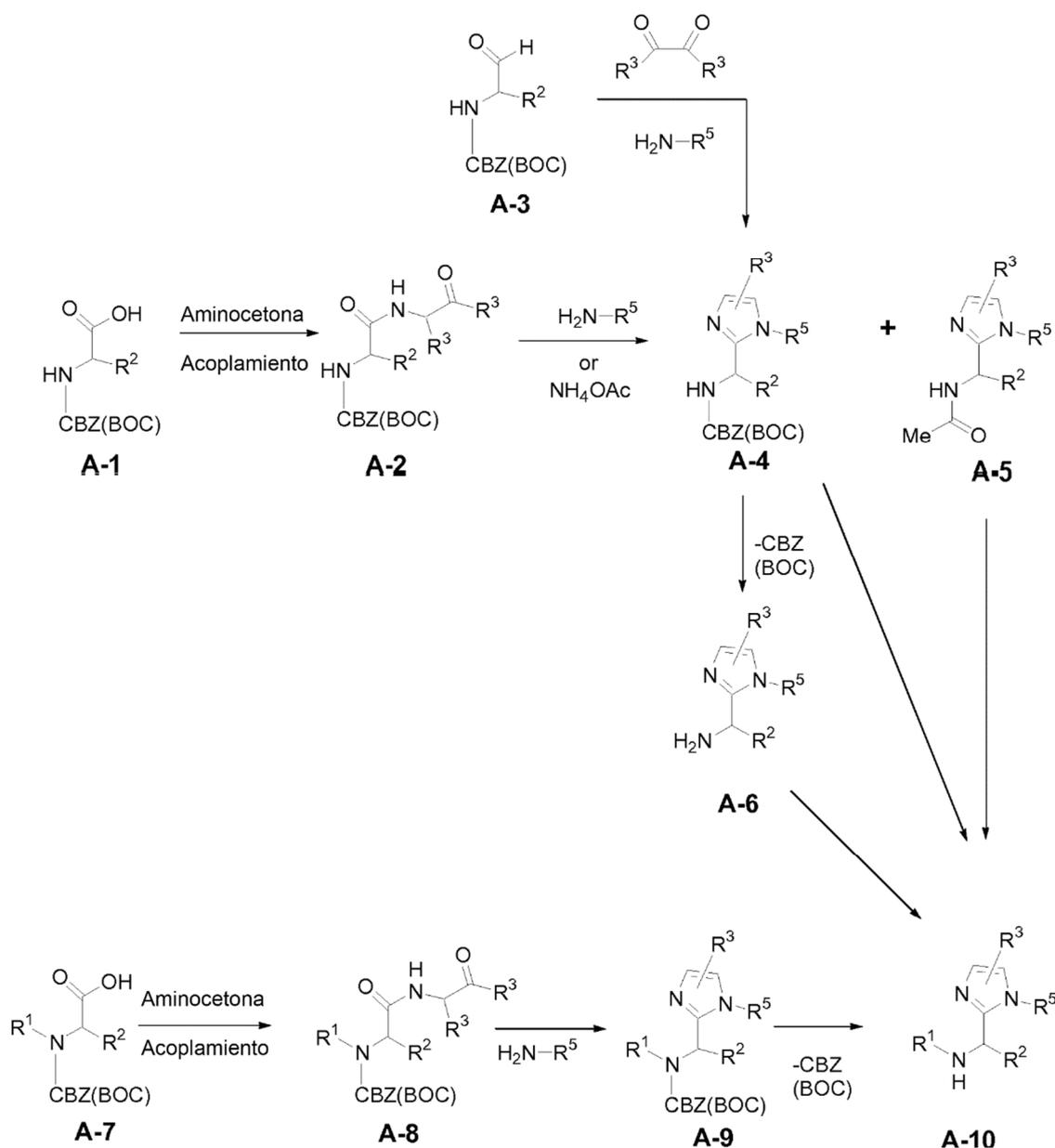
BOC	=	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BuLi	=	<i>n</i> -butillitio
CBZ	=	benziloxicarbonilo
Com. o Comp.	=	compuesto
d	=	día/días
DIPEA	=	diisopropiletilamina
DPPF	=	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
DPPP	=	1,3'-bis(difenilfosfin)ferroceno
EDCI o EDC	=	hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
EtOAc	=	acetato de etilo
EtOH	=	etanol
h	=	hora/horas
HMDS	=	1,1,3,3-Hexametildisilazano
HOBt/ HOBt	=	hidroxibenzotiazol
M	=	molar
MeCN	=	acetonitrilo
MeOH	=	metanol
min	=	minutos
PyBOP	=	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinfosfonio
ta/ TA	=	temperatura ambiente
TFA	=	ácido trifluoroacético
OTf	=	triflate

Ts = tosilo

Métodos de síntesis

- 5 Los compuestos representativos de la presente memoria descriptiva pueden sintetizarse según los métodos sintéticos generales descritos más adelante y se ilustran más especialmente en el esquemas que siguen. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas se encuentra dentro de la capacidad expertos en la técnica.
- 10 Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales mediante los cuales pueden prepararse compuestos intermedios y finales. Pueden sintetizarse compuestos y estereoisómeros representativos adicionales, mezclas racémicas, diastéromeros y enantiómeros de los mismos utilizando los productos intermedios preparados según los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por el experto en la técnica.
- 15 Pueden prepararse determinados productos intermedios y compuestos de la presente memoria descriptiva según el proceso indicado a continuación en el Esquema A.

Esquema A



Un ácido carboxílico de la fórmula **A-1**, disponible comercialmente o preparado mediante protocolos indicados en la literatura científica puede acoplarse una α -aminocetona utilizando condiciones de acoplamiento de péptido estándar con un agente de acoplamiento tal como un aditivo EDCI y un aditivo tal como HOBt para proporcionar un compuesto de la fórmula **A-2**. El compuesto **A-2** puede condensarse con una amina de fórmula H_2N-R_5 o acetato de amonio y ciclar después del calentamiento en ácido acético a un compuesto de fórmula **A-4**.

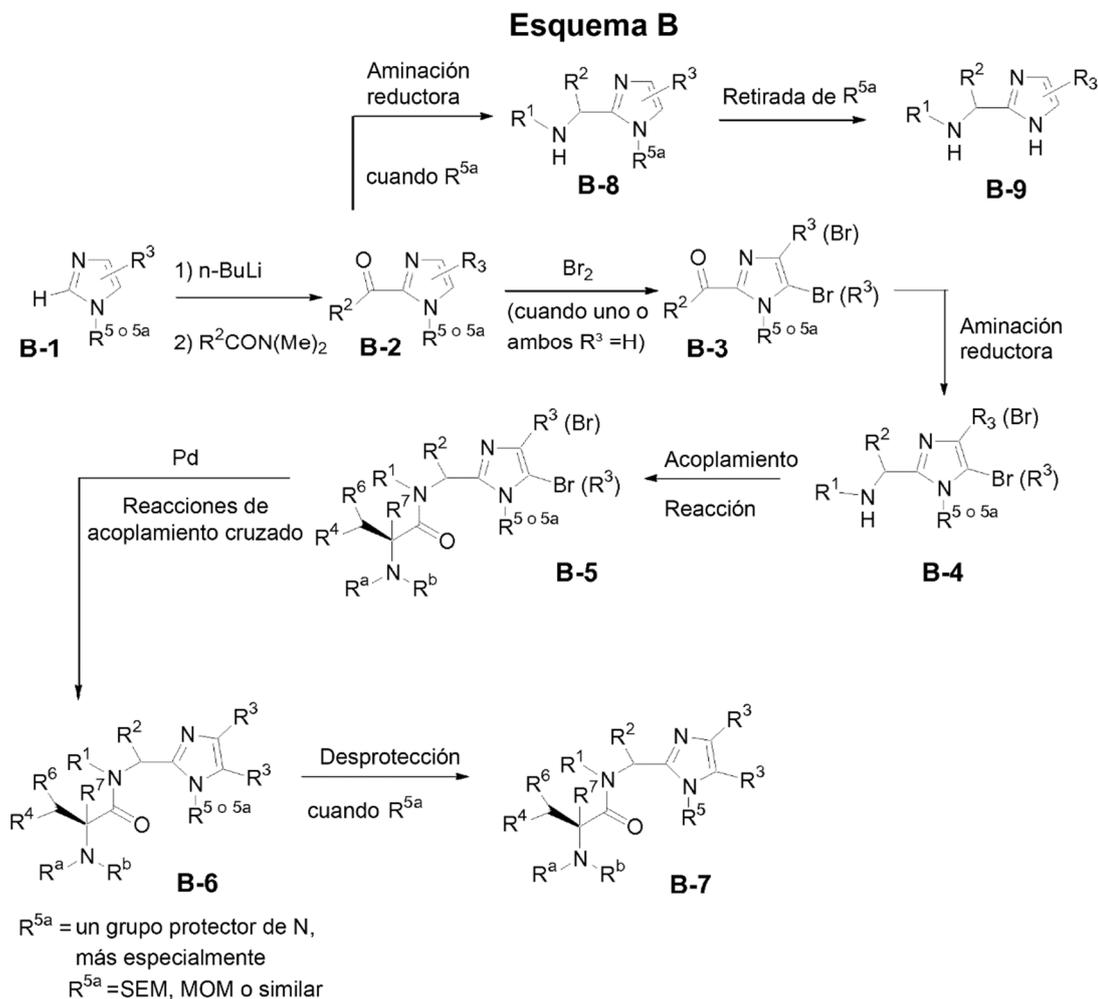
El grupo protector del compuesto **A-4** puede eliminarse utilizando condiciones conocidas por los expertos en la técnica que son apropiadas para el determinado grupo protector para obtener un compuesto de la fórmula **A-6**. Por ejemplo, la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio es un método para eliminar un grupo protector CBZ, mientras que el tratamiento con un ácido tal como TFA es eficaz para una desprotección del grupo BOC.

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

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

De forma similar, un compuesto de la fórmula **A-7** puede acoplarse a una α -aminocetona, como se ha descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula **A-1**, para producir los compuestos correspondientes de la fórmula **A-8**. Un compuesto de fórmula **A-8** puede entonces ser ciclado en presencia de una amina de fórmula H_2N-R_5 o acetato de amonio y posteriormente desproteger como se ha descrito anteriormente para obtener los compuestos de fórmula **A-10**.

Pueden prepararse determinados compuestos de la presente memoria descriptiva según el proceso indicado a continuación en el Esquema B.



Más específicamente, un compuesto de fórmula **B-1** (en donde el nitrógeno de imidazol está sustituido por R⁵ según se define en la presente memoria, o R^{5a}, un grupo protector de nitrógeno tal como SEM, MOM, o similar) puede desprotonarse con una base organometálica tal como *n*-butillitio y tratar a continuación con una amida adecuadamente sustituida para producir un compuesto de fórmula **B-2**.

5 El compuesto **B-2** puede bromarse para producir una mezcla de regioisómeros de fórmula **B-3**. Un compuesto de fórmula **B-3** puede elaborarse de forma adicional mediante aminación reductora con una amina de fórmula H₂N-R¹ en presencia de una fuente de hidruro según se describe en el Esquema A para obtener un compuesto de fórmula **B-4**.

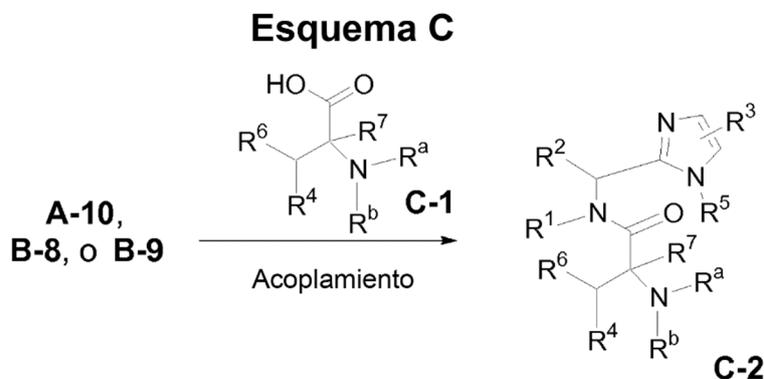
10 La amina de un compuesto de fórmula **B-4** puede acoplarse con un ácido carboxílico adecuado bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptido con un agente de acoplamiento tal como EDCI y un aditivo tal como HOBT para producir compuestos de la fórmula **B-5**.

15 Ciertos sustituyentes R³ de la presente memoria descriptiva en los cuales un átomo de carbono es el punto de unión pueden introducirse en un compuesto de la fórmula **B-5** a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición para obtener los compuestos de la fórmula **B-6**. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen paladio tetraquistrifenilfosfina y similares. Los ácidos de Lewis adecuados para la reacción incluyen ácidos borónicos y similares. Los compuestos protegidos con R^{5a} pueden desprotegerse en condiciones ácidas para producir los compuestos de fórmula **B-7**.

20 De forma similar, un producto intermedio **B-2**, cuando está opcionalmente protegido con R^{5a}, puede alquilarse de modo reductivo utilizando métodos descritos anteriormente para dar un compuesto de fórmula **B-8**, seguido de la retirada del grupo protector R^{5a} utilizando las condiciones descritas en la presente memoria para producir un compuesto de fórmula **B-9**.

25 Una experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L (representado como O en las fórmulas del Esquema B) puede transformarse de forma adicional en S o N(R^d) de la presente invención utilizando métodos químicos convencionales conocidos.

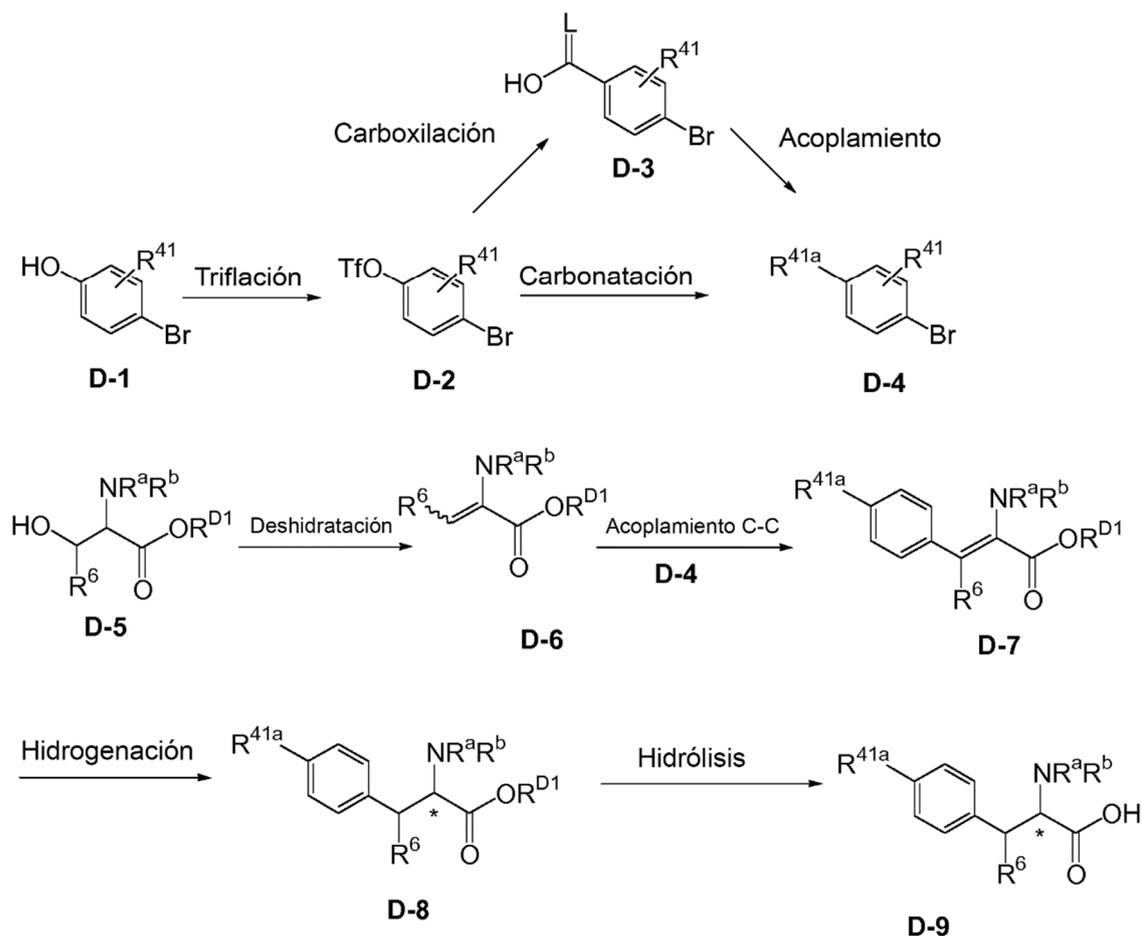
30 Pueden prepararse determinados compuestos de la presente invención según el proceso indicado a continuación en el Esquema C.



35 Más específicamente, un compuesto de fórmula **A-10**, **B-8**, o **B-9** puede transformarse en un compuesto de fórmula **C-2** mediante acoplamiento con un ácido carboxílico adecuado bajo condiciones de acoplamiento de péptidos convencional como se ha descrito anteriormente. Una experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L en un compuesto de fórmula **C-2** (representado como O) puede convertirse a S o N(R^d) de la presente invención utilizando métodos químicos convencionales conocidos.

40 Los ácidos carboxílicos sustituidos adecuadamente de la presente invención pueden estar comercialmente disponibles o prepararse por protocolos descritos en la literatura científica. A continuación en los Esquemas D y E se describen varias rutas químicas para la preparación de determinados compuestos de fórmula **C-1**.

Esquema D



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

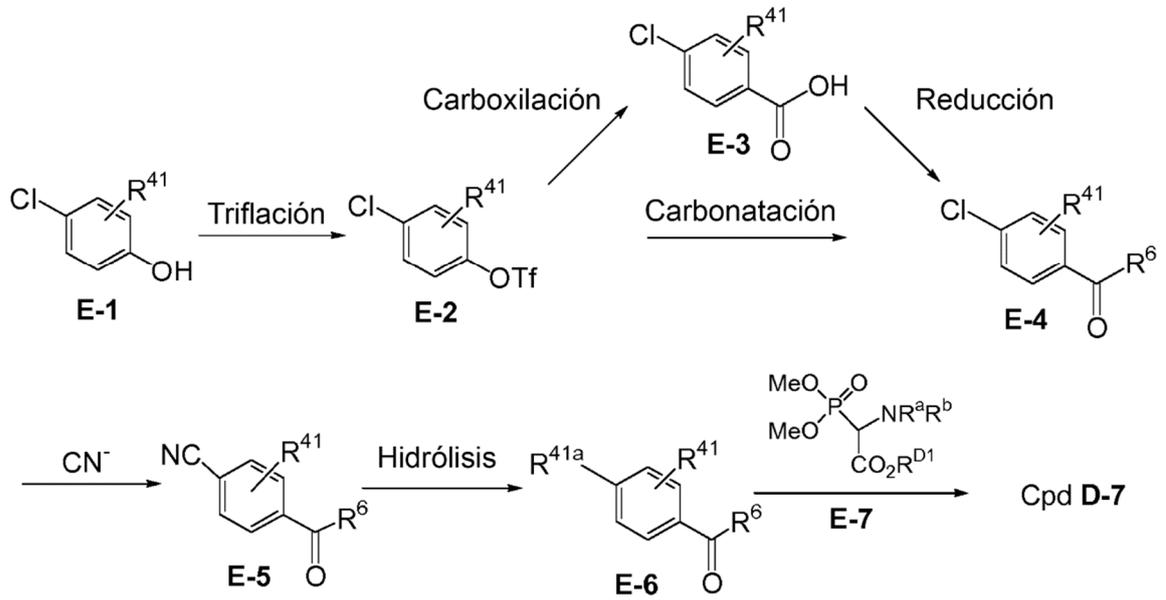
5 Específicamente, un compuesto de fórmula **D-1** puede ser tratado con anhídrido trifluorometanosulfónico para obtener el compuesto triflato de fórmula **D-2**. Un compuesto de la fórmula **D-2** puede convertirse en un compuesto de la fórmula **D-4** por diversas rutas químicas que utilizan métodos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo bromo de un compuesto de la fórmula **D-2** puede someterse a una reacción de carboxilación a través de una carbonilación inicial bajo atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio apropiado y DPPF, seguido de un trabajo básico acuoso para obtener un compuesto de la fórmula **D-3**. Posteriormente, el grupo carboxilo puede convertirse en un sustituyente R^{41a} de la fórmula **D-4** utilizando condiciones de acoplamiento de péptido estándar. De forma alternativa, un compuesto de fórmula **D-4** puede prepararse directamente mediante una carbonilación del compuesto de la fórmula **D-2**, seguido de tratamiento con HMDS o una amina primaria o secundaria.

15 El compuesto de la fórmula **D-5**, conocido o preparado por métodos conocidos, puede tratarse con EDC en presencia de cloruro de cobre (I) para obtener el alqueno de fórmula **D6** correspondiente. Un compuesto de la fórmula **D-6** puede someterse a una reacción de Heck con un compuesto de la fórmula **D-4** en presencia de un catalizador de paladio y un ligando fosfino adecuados para obtener un compuesto de la fórmula **D7**. La hidrogenación posterior del sustituyente alqueno utilizando métodos estándar de reducción de hidrógeno proporciona un compuesto de la fórmula **D-8**.

20 El Esquema E demuestra un método alternativo para preparar el producto intermedio **D-7** de la presente invención. Un compuesto de la fórmula **E-1** puede transformarse en un compuesto de la fórmula **E-4** utilizando los pasos sintéticos adaptados adecuadamente descritos en el Esquema D. Un experto en la técnica reconocerá que esta transformación puede lograrse manipulando la secuencia de reacción. Un compuesto de la fórmula **E-4** puede convertirse en su nitrilo correspondiente mediante una reacción de desplazamiento nucleofílico aromático con anión cianuro. Un experto en la técnica reconocerá que un sustituyente nitrilo es un sintón viable para un sustituyente de R^{41a} .

30 Un compuesto de la fórmula **E-4** puede participar en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con un compuesto de fórmula **E-7** en presencia de una base organometálica tal como un *n*-butillitio para obtener un compuesto de la fórmula **D-7**. Este intermedio puede obtenerse además según se describe en el Esquema D de la presente memoria.

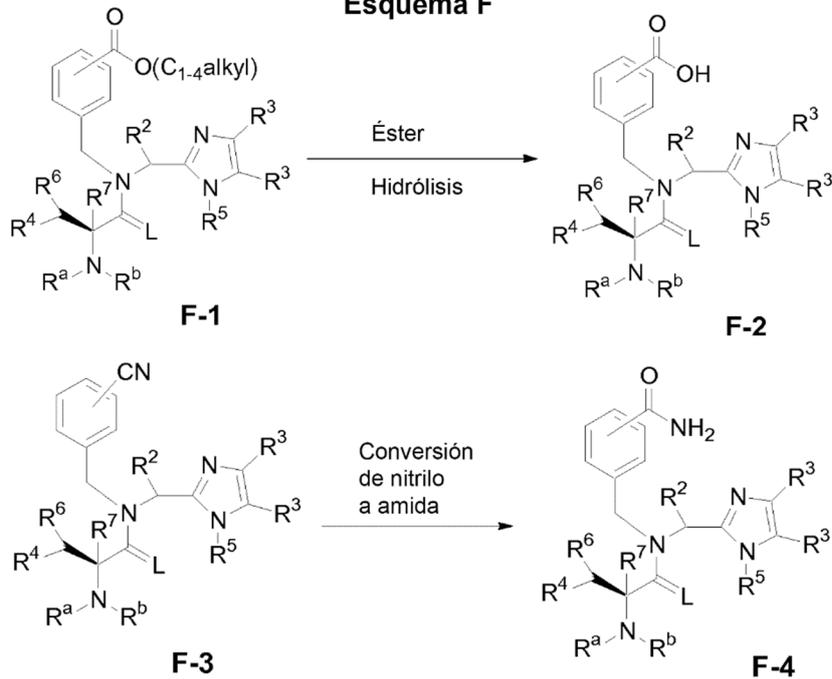
Esquema E

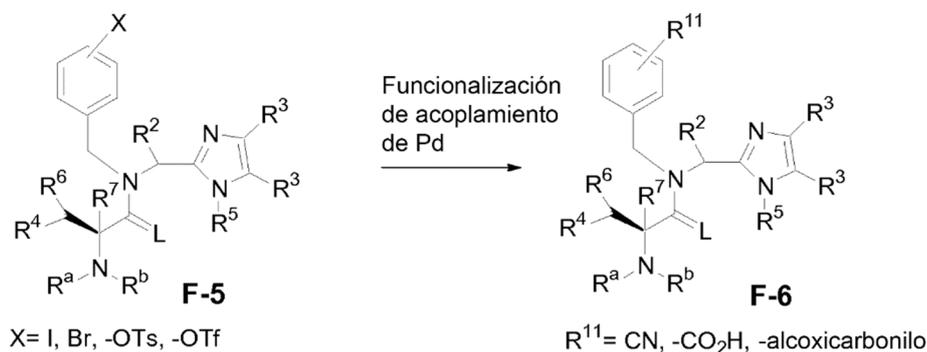


Pueden prepararse determinados compuestos de la presente invención según el proceso indicado a continuación en el Esquema F.

5

Esquema F





Más específicamente, un compuesto de fórmula **F-1**, en donde R¹¹ es un alcoxicarbonilo, como se ha definido anteriormente, puede transformarse por saponificación en su ácido correspondiente, un compuesto de fórmula **F-2**.

Un compuesto de la fórmula **F-3**, en donde R¹¹ es un sustituyente ciano, puede transformarse en su aminocarbonilo correspondiente, compuesto **F-4** mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de un anión hidróxido. De forma similar, cuando R³ es un anillo arilo sustituido con ciano, este puede tratarse como se ha descrito anteriormente para formar un anillo de arilo sustituido con aminocarbonilo.

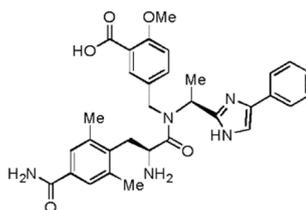
Ciertos sustituyentes de R¹¹ pueden instalarse mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un precursor sustituido con X. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **F-5**, en donde X es yoduro, bromuro, tosilato, triflato, o similares, puede tratarse con Zn(CN)₂ en presencia de paladio tetraquitrifenilfosfina para dar un compuesto de fórmula **F-6**, en donde R¹¹ es ciano.

El tratamiento de un compuesto de fórmula **F-5** con Pd(OAc)₂ y un ligando tal como 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno en atmósfera de monóxido de carbono proporciona un compuesto de fórmula **F-6**, en donde R¹¹ es un sustituyente carboxilo.

Los acoplamientos catalizados por paladio descritos anteriormente también pueden utilizarse para instalar sustituyentes ciano, carboxilo y alcoxicarbonilo en un anillo arilo en R³.

Ejemplos específicos

Los compuestos específicos se prepararon según los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de reacción se ofrecen a modo de ilustración, para ayudar a comprender la invención y no deben interpretarse como limitativos en modo alguno de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen más adelante. La invención se refiere específicamente al compuesto que tiene la siguiente estructura:



descrita en el Ejemplo 9. Otros compuestos ilustrativos se proporcionan únicamente con referencia.

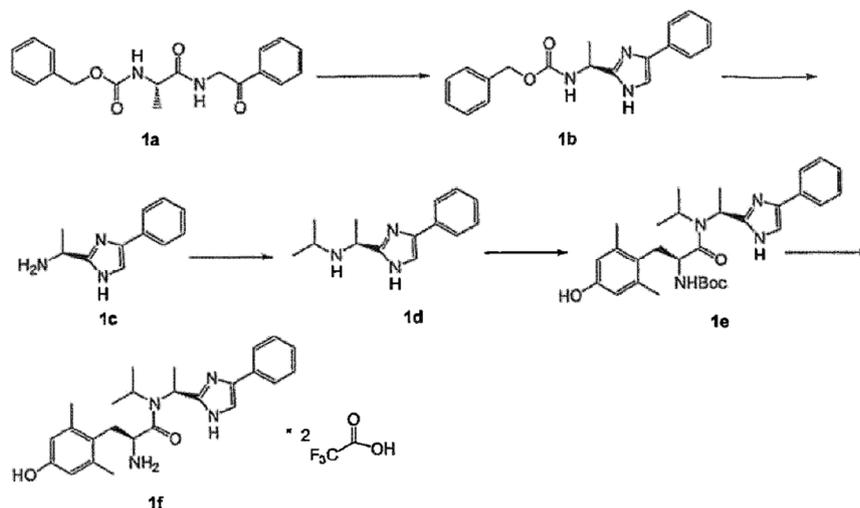
Los presentes compuestos pueden utilizarse, además, como productos intermedios en ejemplos siguientes para producir compuestos adicionales de la presente memoria descriptiva. No se ha hecho ningún intento para optimizar los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones. Una persona con experiencia en la técnica sabrá cómo aumentar tales rendimientos a través de variaciones rutinarias en tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

Los reactivos se compraron a partir de fuentes comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para átomos de hidrógeno se midieron en el solvente indicado con (TMS) como estándar interno en un espectrómetro Bruker Biospin, Inc. DPX-300 (300 MHz). Los valores se expresan en partes por millón de campo abajo de TMS. Los espectros de masa (MS) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC o un espectrómetro Agilent LC utilizando técnicas de electropulverización. Se llevaron a cabo reacciones aceleradas por microondas utilizando un equipo de microondas CEM Discover o un Personal Chemistry Smith Synthesizer. Los compuestos estereoisoméricos pueden caracterizarse como mezclas racémicas o como diastereómeros y enantiómeros diferenciados de los mismos utilizando cristalografía de rayos X y otros métodos conocidos por un experto en la técnica. Salvo que se indique lo contrario, los materiales utilizados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente disponibles o fueron

sintetizados por métodos estándar conocidos por el experto en la técnica de síntesis química. Los grupos sustituyentes, que varían entre los ejemplos, son hidrógeno, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

5 2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida



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

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

35 C. **1-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina.** A una solución de éster bencílico de ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil] carbámico (1,5 g, 4,67 mmol) en metanol (25 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (0,16 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación a ta bajo atmósfera de hidrógeno (0,07 MPa (10 psi)) durante 8 h. La filtración seguida de evaporación a sequedad a presión reducida proporcionó el producto bruto 1-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,88 g, 100 %). ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 4,33 (1H, q), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m). MS(ES⁺): 188,1 (38 %).

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

45 E. **Éster *tert*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-etil]-carbámico.** A una solución de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamin-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)- propiónico

(0,18 g, 0,6 mmol) en DMF (7 ml) se añadió isopropil-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amina (0,11 g, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,6 mmol) e hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,12 g, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón a ta durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. A continuación, la fase orgánica se desecó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: EtOAc) para obtener el producto éster *tert*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil]-etil)-carbámico (0,13 g, 50 %). MS(ES⁺): 521,5 (100 %).

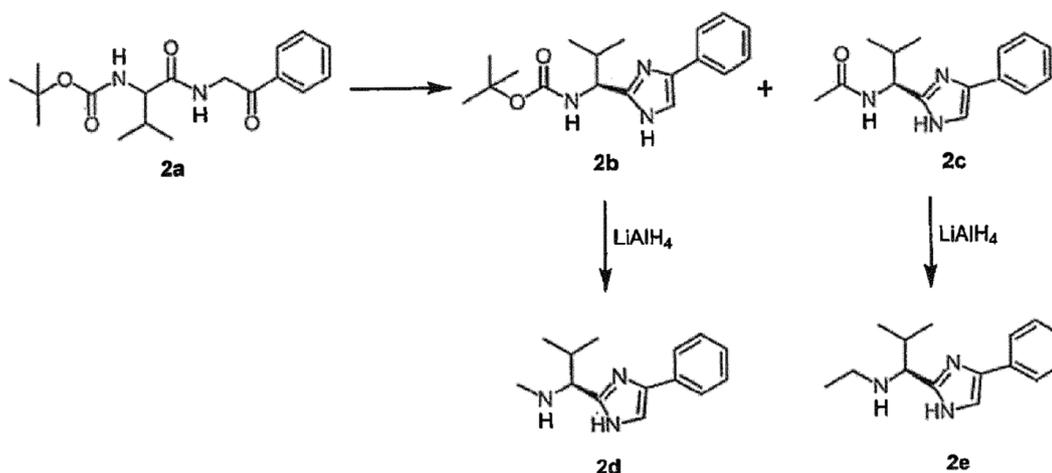
F. **2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-propionamida.** Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-1-[isopropil-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]carbamoil]-etil)-carbámico (0,13g 0,25 mmol) se agitó a ta durante 2 h en ácido trifluoroacético (5ml). Tras retirar los disolventes, el residuo se purificó por medio de CL preparativa y se liofilizó para dar la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (0,042 g). ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1 H, m), 4,82 (1H, q), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m). MS(ES⁺): 421,2 (100 %).

Ejemplo 2

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

y

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



A. **Éster *tert*-butílico del ácido éster del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico.** El compuesto **2a** se preparó según el Ejemplo 1 utilizando los correspondientes reactivos, materiales de partida y métodos conocidos por el experto en la técnica.

B. **Éster *tert*-butílico del ácido éster del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-carbámico.** Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del compuesto **1a** en el compuesto **1b** y utilizando los correspondientes reactivos y métodos conocidos por los expertos en la técnica, se preparó éster *tert*-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]carbámico, Comp. **2b**.

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

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

C. **Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-amina.** Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]carbámico (0,095 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió en forma de gotas durante 10 min

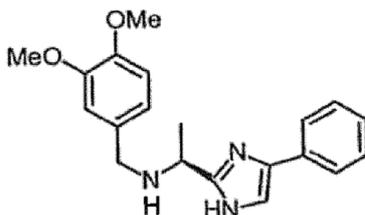
a una solución en reflujo de 1,0 M de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se templó mediante tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15 % en solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se eliminó por filtración mediante succión y el filtrado (pH 8 - 9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para obtener 0,58 g (84 %) de metil-[2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-amina como un aceite amarillo claro (HPLC: 97 % a 254 nm y 214 nm). ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (2H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,25 - 7,20 (1H, m), 3,62 (1 H, d, *J* = 6,3 Hz), 2,35 (3H, s), 2,06 (1 H, m), 0,99 (3H, d, *J* = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, *J* = 6,7 Hz); MS (ES⁺) (intensidad relativa): 230,2 (100) (M+1).

D. Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-amina. Se añadió una solución de N-[2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (0,077 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) gota a gota durante 10 min a una solución en reflujo de 1,0 M de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 11 h, se enfrió a ta, y se templó mediante tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15 % en solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se eliminó por filtración mediante succión y el filtrado (pH 8 - 9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para obtener 0,069 g de una mezcla 5:1 (determinado mediante ¹H de RMN) de etil-[2-metil-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-propil]-amina y se recuperó Comp. **2c** como un aceite incoloro (HPLC: picos de solapamiento). ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (2H, br s), 7,35 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,26 - 7,17 (2H, m), 3,72 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 2,56 (2H, dq, *J* = 13,0, 7,1 Hz), 2,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 0,97 (3H,d, *J* = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, *J* = 6,7 Hz); MS (ES⁺) (intensidad relativa): 244,2 (100) (M+1). Esta muestra tuvo la calidad suficiente para su uso en la próxima reacción sin purificación adicional.

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

Ejemplo 3

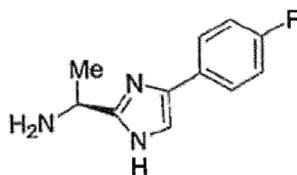
(3,4-Dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amina



Una solución de 1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etilamina (0,061 g, 0,33 mmol) del Ejemplo 1 y 0,55 g (0,33 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 5 ml de metanol anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se enfrió hasta aproximadamente 0-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La reacción se trató con cuidado con 0,019 g (0,49 mmol) de borohidruro sódico en una parte y se mantuvo a aproximadamente 0-10 °C durante 21 h. Se añadió HCl acuoso 2 M frío gota a gota (30 gotas), la mezcla se agitó durante 5 min y se concentró a continuación parcialmente al vacío sin calentamiento. El material residual se tomó en EtOAc para producir una suspensión que se trató con 5 ml de NaOH acuoso 3 M frío y se agitó vigorosamente hasta que quedó clara. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces más con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para obtener 0,11 g de (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-amina como un aceite amarillo claro (HPLC: 87 % a 254 nm y 66 % a 214 nm). MS (ES⁺) (intensidad relativa): 338,1 (100) (M+1). Esta muestra tuvo la calidad suficiente para su uso en la próxima reacción sin purificación adicional. El compuesto del título puede sustituirse por Comp. **1d** del Ejemplo 1 y transformarse en los compuestos de la presente invención con los reactivos adecuados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 4

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



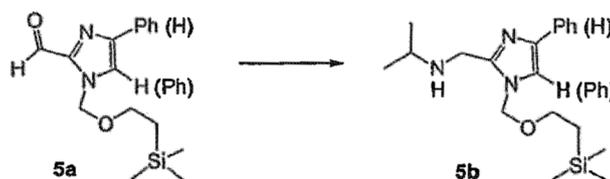
A. Éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-etil}carbámico. Una mezcla de acetato de amonio (19,3 g, 250 mmol) y HOAc glacial (35 ml) se agitó mecánicamente y se calentó hasta aproximadamente 100 °C

para dar una solución incolora en 5-10 min. Después de enfriar hasta ta, se añadió una mezcla sólida de N-*t*-BOC-*L*-alaninal (comercializado por Aldrich) e hidrato de 4-fluorofenilgloxal por partes mientras se agitaba para dar una mezcla amarilla. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante aproximadamente 2 horas antes de enfriar a ta. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, a continuación se basificó por adición gota a gota de NH₄OH conc. (25 ml), H₂O (25 ml), y EtOAc (40 ml), y NH₄OH conc. (50 ml) para alcalinizar la mezcla. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de dicalita retirando un sólido naranja y se lavaron con NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se desecó a continuación sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4,27 g de un residuo naranja-marrón. El residuo se disolvió en una solución de MeCN (22 ml) y DMSO (3 ml) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa en una columna de Kromasil 10 u C18 de 250 x 50 mm, eluyendo con un gradiente de MeCN:H₂O 35:65. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para dar 1,77 g del producto como un polvo blanco-amarillo (42 %; sal de TFA). MS: *m/z* 306,1 (MH⁺).

B. **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** El éster *tert*-butírico del ácido {1-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico puede ser desprotegido mediante BOC utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** al Comp. **1f**. Tras completarse la desprotección mediante BOC, la amina resultante puede sustituirse con el Comp. **1c** del Ejemplo 1 y transformarse en los compuestos de la presente invención con los reactivos adecuados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 5

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



Mezcla de regioisómeros

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

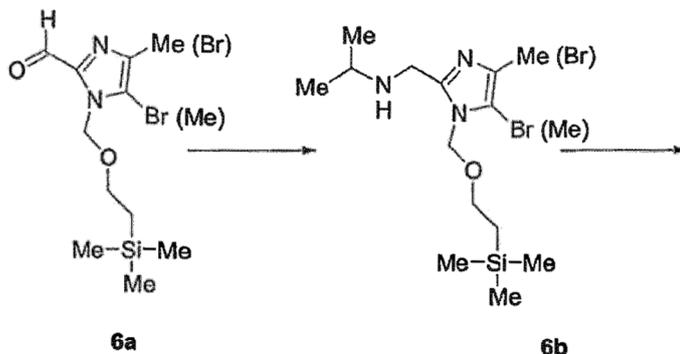
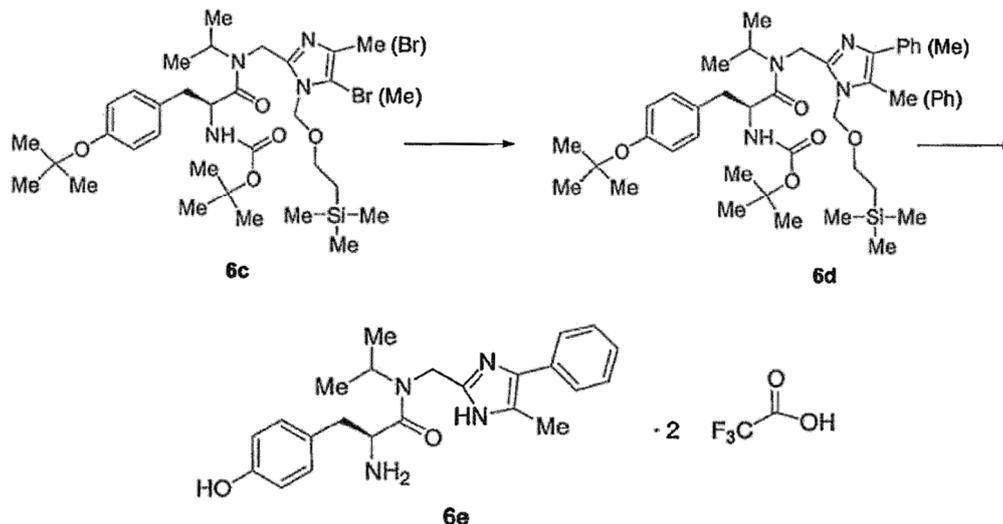
B. **Regioisómeros del Comp. 5b.** Se mezclaron isopropilamina (0,18 g, 3 mmol) y una mezcla regioisomérica de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsililaniil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,91 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (0,95 g, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se templó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH, 7:3) para dar isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsililaniil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (0,70 g, 68 %) como mezcla de regioisómeros. ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,11 (6H, d), 2,89 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,94 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,76 (2H, d). MS(ES⁺): 346,6 (75 %).

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

Ejemplo 6

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

5

**Mezcla de regioisómeros**

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

B. **Regioisómeros del Comp. 6b.** Se añadió isopropilamina (0,30 g, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a una solución a 5 °C de regioisómeros Comp. **6a** (0,96 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml). Después de agitar durante 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,80 g, 8,5 mmol) en forma pura a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 24 h. En este momento, se añadió una parte adicional de triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,8 mmol) y la reacción se agitó 16 h más. A continuación, la reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se trató con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de agitar durante 15 minutos, las capas se separaron y la fase orgánica se desecó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,20 g (P.T. 1,09 g) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6b**, como un aceite amarillo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

C. **Regioisómeros del Comp. 6c.** Se añadió cloroforniato de isobutilo (0,43 g, 3,15 mmol) puro a una solución de 0 °C que contenía ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-*terc*-butoxi-fenil)-propiónico (1,21 g, 3,6 mmol; Advanced Chem Tech), N-metilmorfolina (362 µl, 3,3 mmol), y CH₂Cl₂ (60 ml). Después de agitar durante 1,5 min, se añadió Comp. **6b** (1,09 g, 3 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se adsorbió a continuación sobre gel de sílice, y se sometió a cromatografía en

columna rápida en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 25 %. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 715 mg (35 %) de regioisómeros de Comp. **6c** como un aceite transparente (TLC: 25 % EtOAc/hexano $R_f=0,3$, homogéneo; HPLC: 100 % a 254 y 214 nm, 7,51 min).

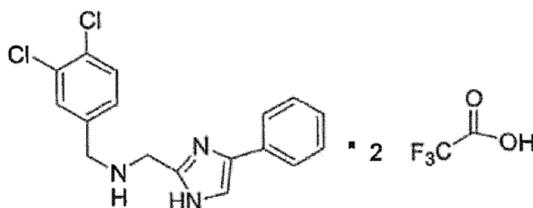
5 D. **Regioisómeros del Comp. 6d.** A los regioisómeros del Comp. **6c** (90 mg, 0,132 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se añadió ácido fenilborónico (32,2 mg, 0,26 mmol) seguido de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{ac.})$ 2 M (0,53 ml, 1,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min y a continuación se añadió paladio tetraquitrifenilfosfina (53 mg, 0,046 mmol) en forma pura. El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h con agitación rápida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se desecó sobre MgSO_4 , se filtró a través de dicalita, y se concentró bajo una corriente de N_2 . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se sometió a cromatografía en columna rápida sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 5 % - 25 % EtOAc/hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para producir 55 mg (61 %) como una mezcla regioisomérica del Comp. **6d**, que se utilizó sin purificación adicional (TLC: 25 % EtOAc/hexano $R_f=0,3$; HPLC: 100 % a 254 nm; 88 % a 214 nm, 6,50 min).

15 E. **2-Amino-3-(4-hidroxi-fenil)-N-isopropil-N-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida Trifluoroacetato (1:2).** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a los regioisómeros del Comp. **6d** (55 mg, 0,081 mmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, el exceso de TFA se eliminó bajo una corriente de N_2 . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa sobre una columna YMC C18 de 100 x 20 mm. Las fracciones más puras se combinaron y liofilizaron para dar 37 mg (74 %) del compuesto del título como un liofilizado blanco (TLC: 5:1 CHCl_3 :MeOH $R_f=0,55$, homogéneo; HPLC: 100 % a 214 nm; HPLC/MS: m/z 393 (MH^+)). ^1H de RMN (MeOH- d_4) δ 0,85-0,9 (d, 3H), 1,2-1,25 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,05-3,1 (t, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,55-4,6 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 2H), 6,65-6,7 (d, 2H), 6,95-7,0 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 5H).

Ejemplo 7

25

(3,4-Diclorobencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina Trifluoroacetato (1:2)



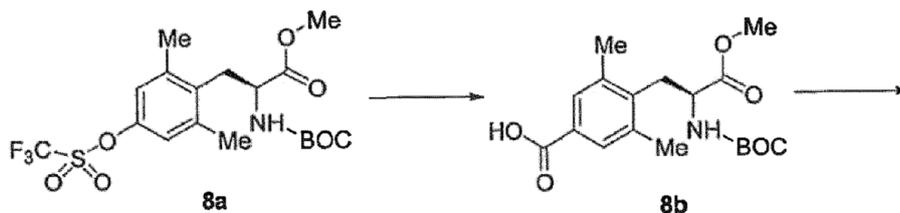
30 Mediante el uso del procedimiento descrito en el Ejemplo 5 y con la sustitución de isopropilamina por 3,4-diclorobencilamina se preparó (3,4-diclorobencil)-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsililaniil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina como un par de regioisómeros. Se disolvió una muestra (95 mg, 0,21 mmol) de este compuesto en TFA (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, las fracciones más puras se combinaron y liofilizaron para producir el producto deseado (3,4-diclorobencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina como un liofilizado blanquecino.

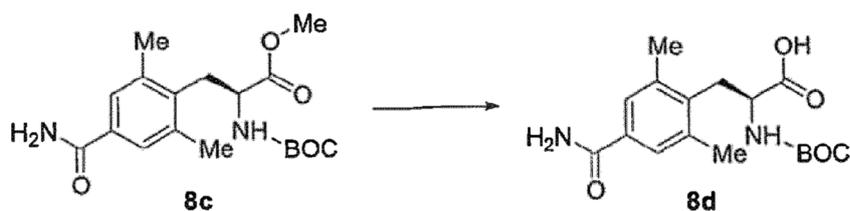
40 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo Comp. **1d** por (3,4-dicloro-bencil)-(4(5)-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con los reactivos adecuados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos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

Ejemplo 8

Éster metílico del ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonyl)fenil)-propiónico

45





A. Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilfenil)-propiónico.

A una solución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tir-OMe (7,0 g, 21,6 mmol; Fuentes: Chiramer o RSP AminoAcidAnalogues) y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (7,9 g, 22,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente hasta ta. Una vez completada, la reacción se enfrió por adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con solución acuosa de NaOH 1 N, agua y se desecó con Na₂SO₄ durante la noche. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: EtOAc-hexano: 3:7) para dar el producto deseado (9,74 g, 99 %) como un aceite claro; ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s); MS (ES⁺) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)⁺.

B. Ácido (S)-4-(2-*tert*-Butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico.

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

C. Éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico

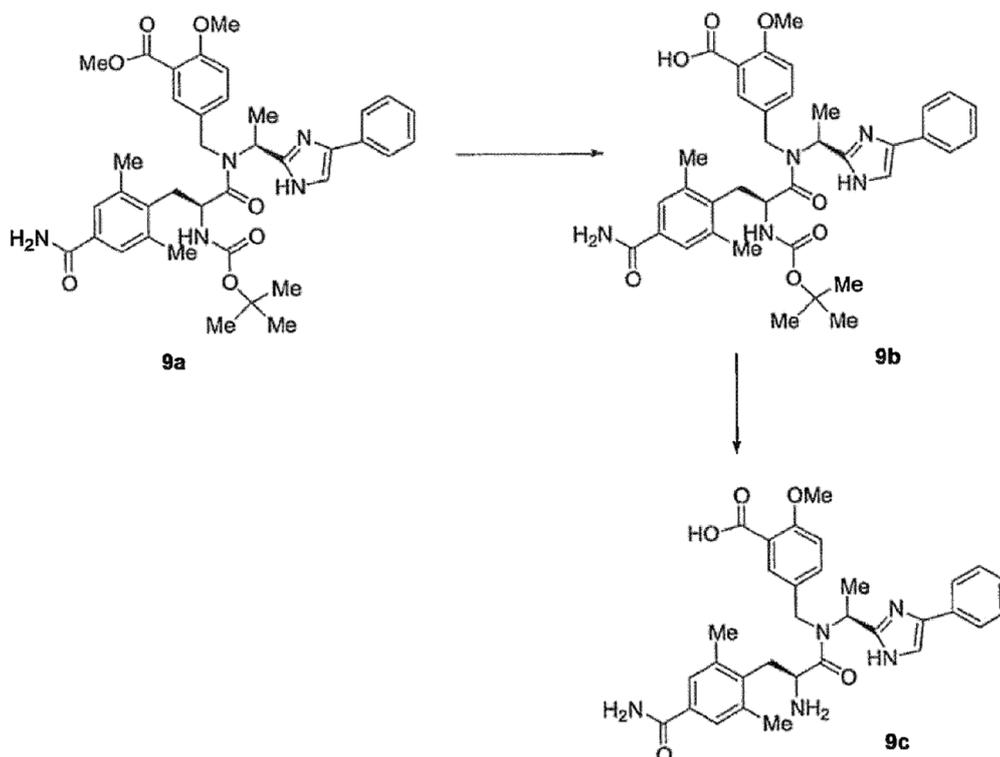
A una solución en agitación de ácido (S)-4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico (3,00 g, 8,54 mmol), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmol) y HOBt (1,74 g, 12,8 mmol) en DMF (36 ml) se añadió DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmol) y NH₄Cl (0,92 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a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

D. Ácido (S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico.

A una solución enfriada con hielo de éster metílico de la etapa C (2,99 g, 8,54 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de LiOH acuosa (1 N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Después del consumo de los materiales de partida, los disolventes orgánicos se eliminaron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, y se extrajo con EtOAc, y se desecó sobre Na₂SO₄ durante la noche. La filtración y evaporación a sequedad dieron lugar al ácido del título (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico (2,51 g, 87 %); ¹H de RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1H, dd, *J* = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); MS (ES⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Ejemplo 9

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



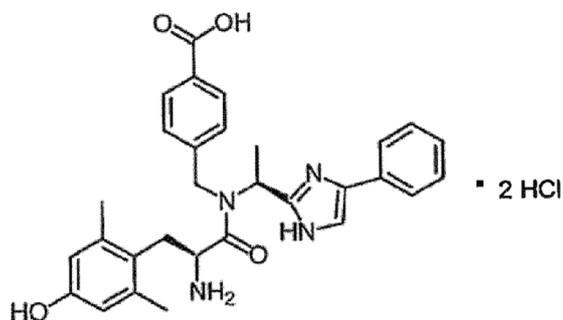
A. **Éster metílico del ácido 2-Metoxi-5-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzoico.** Utilizando los procedimientos descritos para el Ejemplo 3, sustituyendo 3,4-dimetoxibenzaldehído por éster metílico del ácido 5-formil-2-metoxibenzoico (WO 02/22612) se preparó éster metílico del ácido 2-metoxi-5-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzoico.

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

C. **Ácido 5-([[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino]-metil)-2 metoxibenzoico** Se disolvió ácido 5-([[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)-metil)-2 metoxibenzoico en un sistema de disolvente mezclado helado (0 - 10 °C) de THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió una suspensión de LiOH H₂O/agua (2,48 M; 3,77 ml) gota a gota, a continuación la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y la solución básica se neutralizó con ácido cítrico 2 N hasta resultar ligeramente ácida. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar los materiales volátiles, después de lo cual la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2,26 g (146 % del teórico) de un sólido blanco amarillento pálido. Este material bruto se disolvió en una solución al 10 % MeOH/CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 30 g de sílice. El material adsorbido se dividió y se sometió a cromatografía en una columna de fase normal ISCO en dos ciclos, utilizando una columna de 40 g Redi-Sep para ambos ciclos. El sistema disolvente era un sistema de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ con: 100 % CH₂Cl₂ inicial, 98 %-92 % durante 40 min; 90 % durante 12 min, y a continuación 88 % durante 13 min. El producto deseado eluyó limpiamente entre 44-61 min. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 1,74 g (113 % del teórico) de ácido 5-([[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)-metil)-2-metoxibenzoico, Comp. **9b**, como un sólido blanco.

D. **Ácido 5-([[2 amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino]-metil)-2 metoxibenzoico.** Una parte de Comp. **9b** (0,27 g, 0,41 mmol) se disolvió en EtOAc (39 ml)/THF (5 ml), se filtró, y posteriormente se trató con HCl gaseoso durante 15 min. Después de completar la adición de HCl, la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado sólido. Después de 5 horas, la reacción resultó > 97 % completa al someterla a CL (a 214 nm; 2,56 min). La agitación continuó durante 3d, a continuación se recogió el sólido y se aclaró con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido resultante se desecó bajo alto vacío con tolueno a reflujo durante 2,5 h para producir 0,19 g (71 %) del Comp. deseado **9c** como una sal de di-HCl sólida blanca.

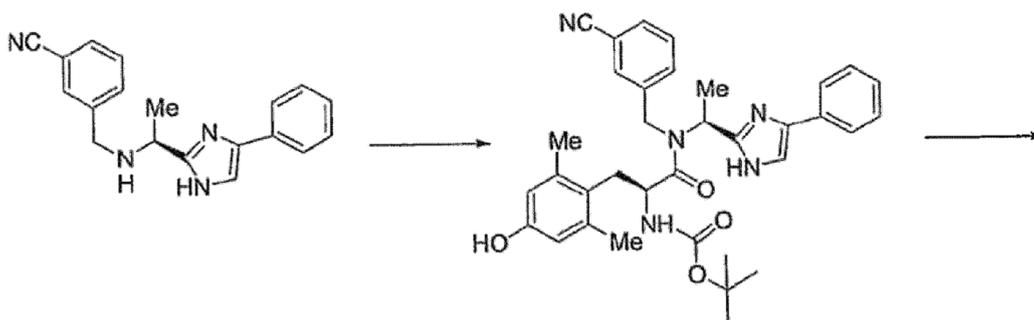
Ejemplo 10

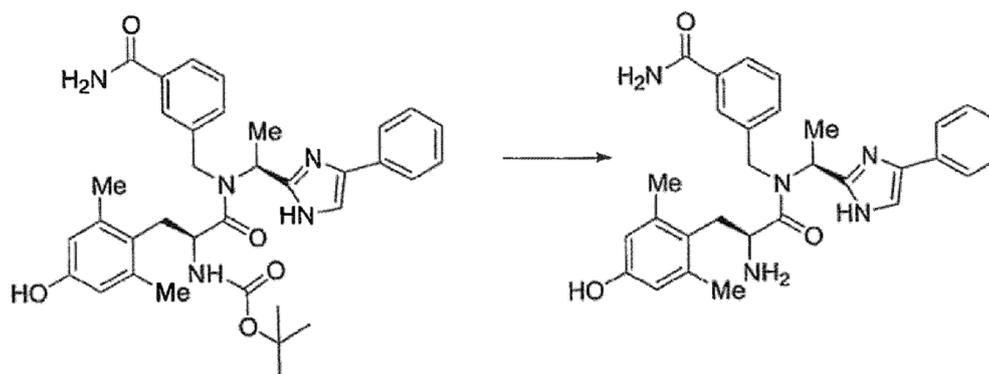


- 5 A. **Éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo 3,4-dimetoxibenzaldehído por el éster metílico del ácido 4-formil-metoxibenzoico se preparó éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.
- 10 B. **Éster metílico del ácido 4-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** El Comp. 1d del Ejemplo 1 se sustituyó por el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]metil)-benzoico y se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 para obtener el producto.
- 15 C. **Éster metílico del ácido 4-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Se enfrió una solución de éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)-metil)-benzoico (sal de TFA), (0,043 g, 0,067 mmol) en 5 ml de THF en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa fría (5-10 °C) 3 M de LiOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras estaba fría. Se añadió HCl acuoso 2 M enfriado (5-10 °C) (7,5 ml) gota a gota para neutralizar la mezcla durante 5 min y, a continuación, se concentró parcialmente al vacío sin calentar. La suspensión acuosa resultante se extrajo siete veces con EtOAc. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 0,030 g de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]amino)-metil)-benzoico como un polvo blanco. El material se recogió en EtOH y se trató con HCl 1 M en Et₂O. La solución se concentró y el residuo se trituró con CH₃CN. Se recogió una muestra de 0,021 g (53 %) de éster metílico del ácido 4-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico como su sal HCl. MS (ES⁺) (intensidad relativa): 513,2 (100) (M+1).

Ejemplo 11

- 30 **3-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzamida.**





A. **3-[[1-(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-etilamino]-metil]-benzonitrilo.** El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo 3,4-dimetoxibenzaldehído por 3-formilbenzonitrilo.

B. **Éster *terc*-butílico del ácido [1-((3-Ciano-bencil)-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** El Comp. **1d** del Ejemplo 1 se sustituyó por el 3-[[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]metil]-benzonitrilo y se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 para obtener el producto.

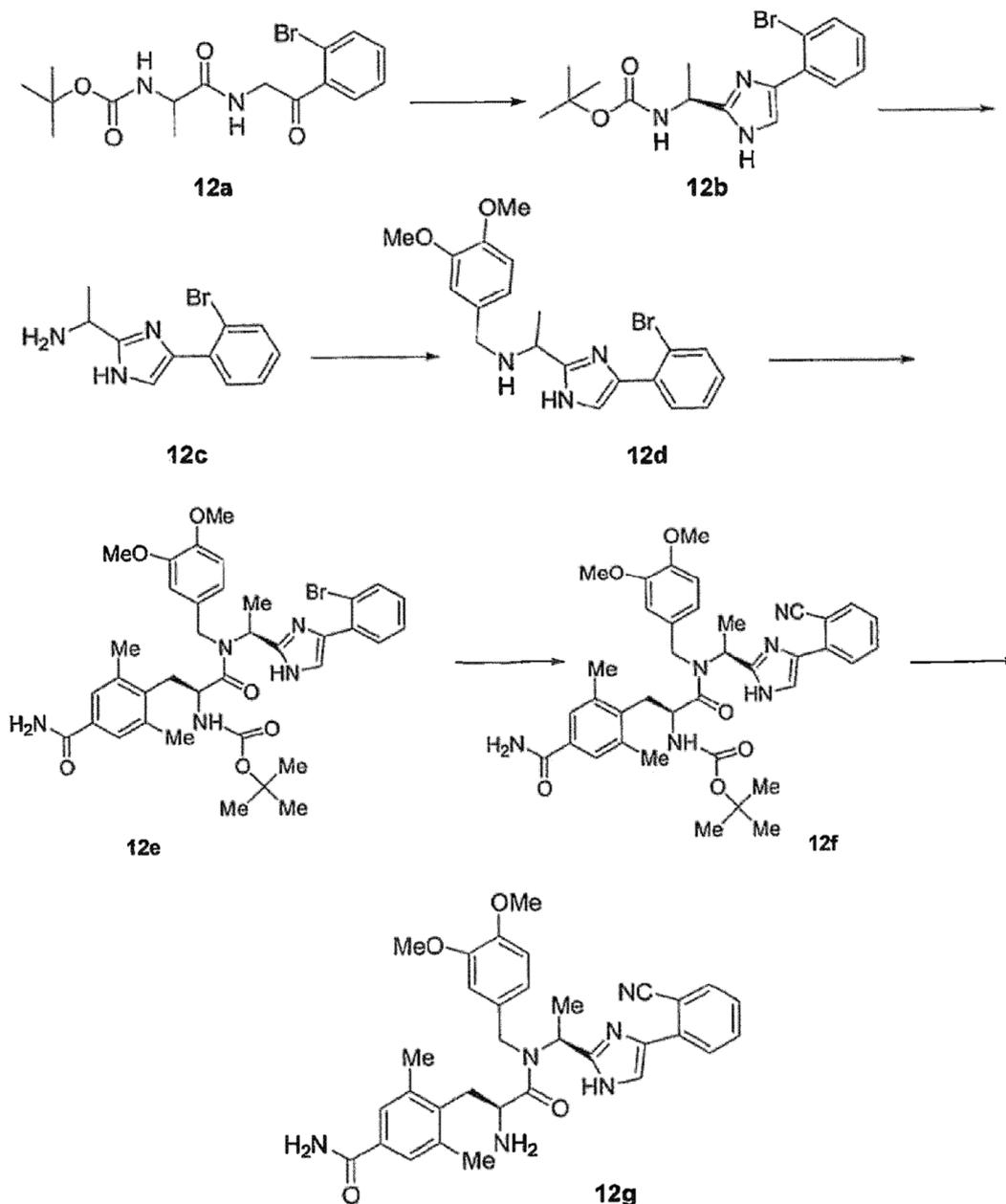
C. E. **Éster *terc*-butílico del ácido [1-((3-Carbamoil-bencil)-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Se trató una solución de éster *terc*-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-il)-etil]carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil] carbámico (0,070 g, 0,12 mmol) en 3 ml de EtOH con 1,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % seguido inmediatamente de 0,1 ml de una solución acuosa de NaOH 6 M. La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 18 h y se desactivó mediante vertido en agua fría (5-10 °C). La solución acuosa se extrajo cinco veces con Et₂O y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 0,051 g de éster *terc*-butílico del ácido [1-((3-carbamoil- bencil)-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-ilo)-etil]carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]carbámico como un residuo incoloro (HPLC: 84 % a 254 nm y 77 % a 214 nm). MS (ES⁺) (intensidad relativa): 612,5 (100) (M+1). Esta muestra tuvo la calidad suficiente para su uso en la próxima reacción sin purificación adicional.

D. **3-[[2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino]-metil]-benzamida.** El éster *terc*-butílico del ácido [1-((3-carbamoil- bencil)-[1-(4-phenil-1H-imidazol-2-ilo)-etil]carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]carbámico puede ser desprotegido con BOC utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** al Comp. **1f** para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 12

4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]etil]-(3,4 dimetoxibencil)-carbamoil]etil]-3,5-dimetilbenzamida

5



10 A. Éster *terc*-butílico del ácido {1-[2-(2-Bromo-fenil)-2-oxi-etilcarbamoil]-etil}-carbámico. El compuesto 2a se preparó según el Ejemplo 1 utilizando los correspondientes reactivos, materiales de partida y métodos conocidos por el experto en la técnica.

15 B. Éster *terc*-butílico del ácido {1-[4-(2-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico. Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del compuesto 1a en compuesto 1b y utilizando los reactivos y métodos apropiados conocidos por los expertos en la técnica, se preparó Comp. 12b.

20 C. 1-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina. Utilizando el procedimiento descrito para la conversión del Comp. 1e a 1f se preparó el compuesto 12c.

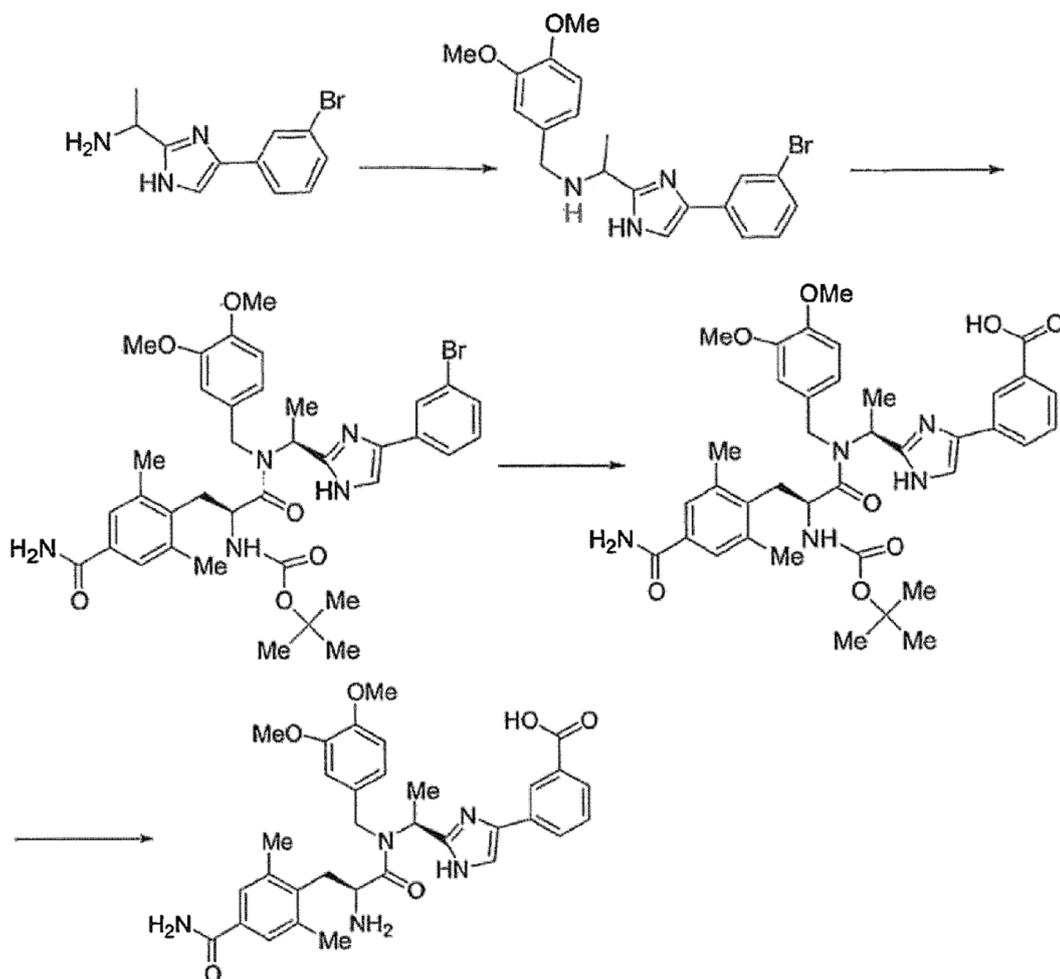
D. Éster *terc*-butílico del ácido[1-[[1-[4-(2-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Se preparó el producto utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, etapa D, y sustituyendo 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina por 1-[4-(4 bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.

E. **Éster *terc*-butílico del ácido{2-(4-Carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]etil}-carbámico.** A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (294 mg; 0,4 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Zn(CN)₂ (28 mg; 0,24 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (92 mg; 0,08 mmol) puro y el sistema se calentó inmediatamente a 100 °C. Después de calentar durante 6 h, la reacción se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se desecó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA 0,1 %). Las fracciones de interés se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se deshidrataron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 146 mg (54 %) del éster *ter*-butílico deseado del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-carbámico (HPLC: 96 % a 254 nm y 97 % a 214 nm). Esta muestra tuvo la calidad suficiente para su uso en la próxima reacción sin purificación adicional.

F. **4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]etil]-(3,4 dimetoxibencil)-carbamoil]etil}-3,5-dimetilbenzamida.** El éster *terc*-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-etil}-carbámico pueden ser desprotegido con BOC utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** al Comp. **1f** para dar el compuesto del título.

Ejemplo 13

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



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

B. **{1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina**. Se preparó el producto utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, y sustituyendo 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina por 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.

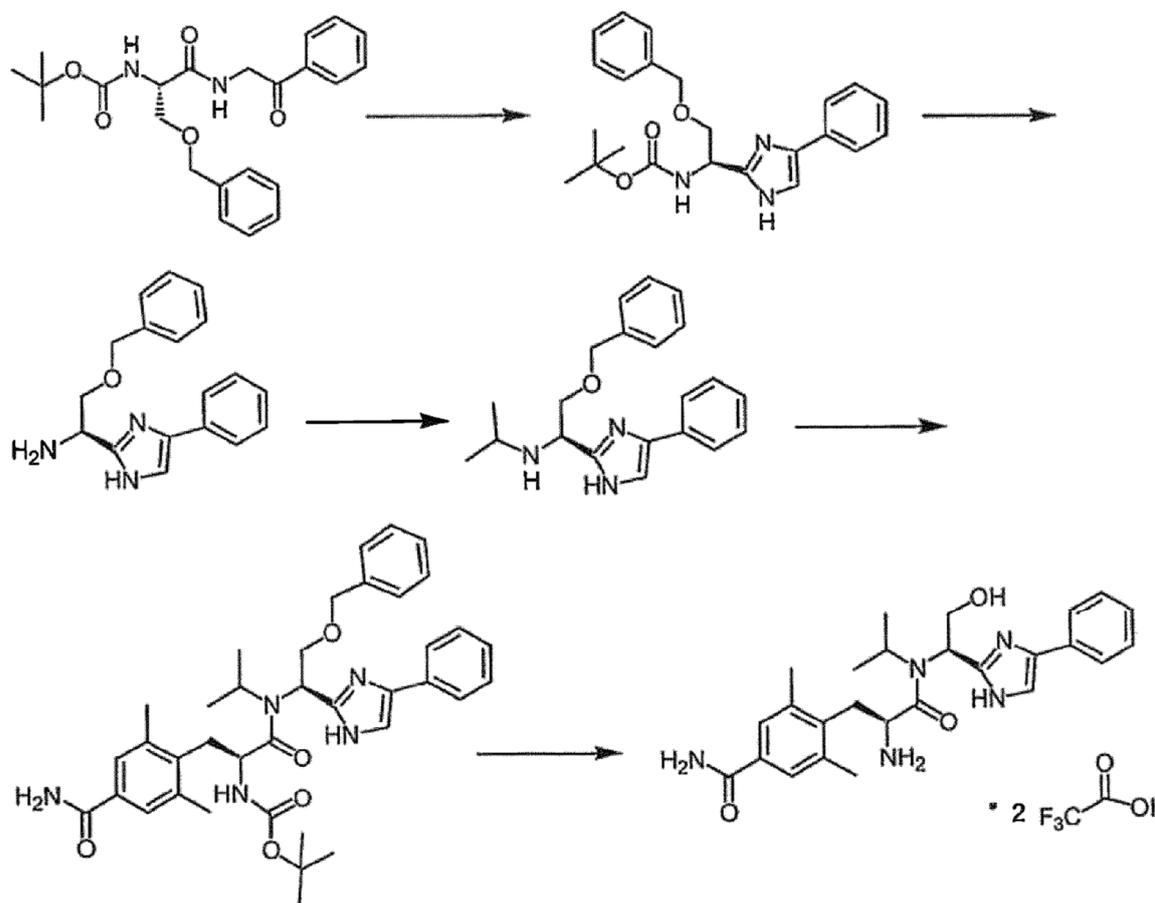
5 C. **Éster *terc*-butilico del ácido [1-{1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico**. Se preparó el producto utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** al Comp. **1e** sustituyendo Comp. **1d** por {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina y sustituyendo ácido *2-terc*-Butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico por ácido *2-terc*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8.

10 D. **Ácido 3-(2-{1[[2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico**. A una solución de éster *terc*-butilico del ácido [1-{1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (290 mg; 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (262 mg; 1,9 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. En este momento se añadieron $Pd(OAc)_2$ (8,9 mg; 0,04 mmol) y 1,1-bis(difenilfosino)ferroceno (46 mg; 0,083 mmol). A continuación se burbujeó monóxido de carbono a través de la mezcla resultante durante 10 min a ta, la reacción se tapó, y se calentó hasta 100 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se filtró a través de Celita y, a continuación, se separó. A continuación la fase acuosa se lavó con una segunda parte de EtOAc. A continuación, la fase acuosa se acidificó a pH 5 con ácido cítrico 2 N y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4x). Estos últimos extractos de EtOAc se combinaron, se deshidrataron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto (HPLC: 87 % a 254 nm);

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

Ejemplo 14

30 **4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-etil)-3,5-dimetilbenzamida**



A. **Éster *tert*-butílico del ácido [2-Benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]carbámico.** El producto se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y sustituyendo N- α -CBZ-L-alanina por el éster bencilico de N- α -BOC-L-serina.

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

10 C. **[2-Benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-ol-etilamina.** El éster *tert*-butírico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil]-carbámico puede desprotegerse mediante BOC utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** al Comp. **1f** para dar el producto.

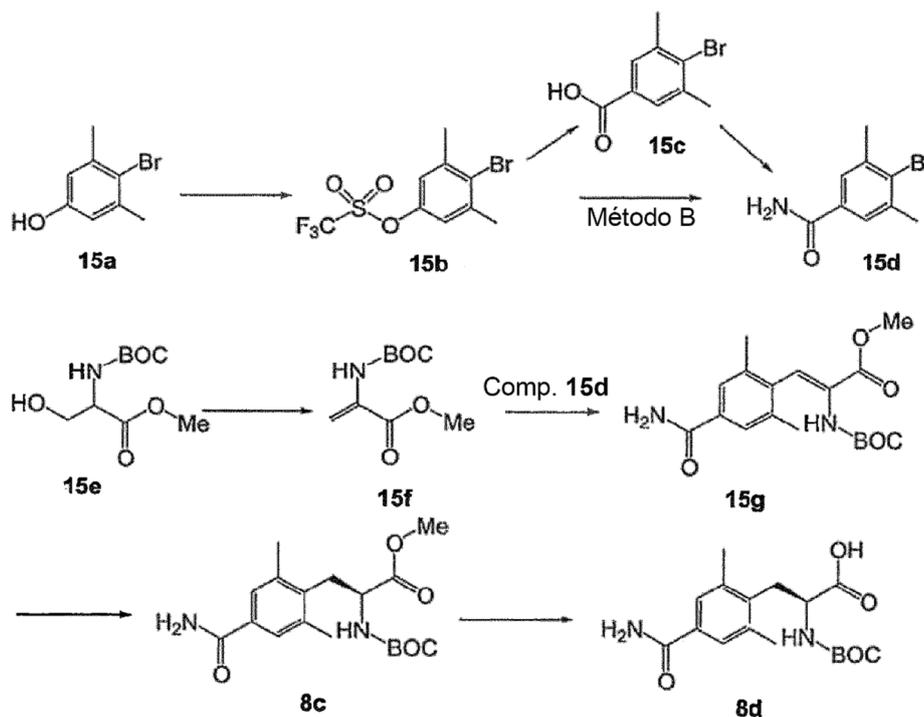
15 D. **[2-Benciloxi-1-{4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil]-isopropil-amina.** Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1c** al Comp. **1d**, se convirtió [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etilamina en el producto.

20 E. **Éster *tert*-butílico del ácido[1-{2-Benciloxi-1-{4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico.** Se preparó el producto utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** al Comp. **1e**, sustituyendo el Comp. **1d** por [2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il-etil]-isopropil-amina y sustituyendo ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico por ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8.

25 F. **4-(2-Amino-2-{[2-hidroxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil}-etil)-3,5-dimetilbenzamida.** Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-{[2-benciloxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]carbámico, (0,287 g, 0,439 mmol), en cloroformo (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 0,62 ml (4,4 mmol) de yodotrimetilsilano. La reacción, que se enturbió inmediatamente, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba. Al cabo de 16 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo a 5-10 °C y se trató con 100 ml de MeOH. La mezcla templada se agitó a 5-10 °C durante 30 min, se retiró del baño de hielo y se agitó durante 30 min más, y se concentró al vacío para producir 0,488 g de residuo naranja que se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA 0,1 %). Las fracciones de interés se combinaron y la muestra se liofilizó para obtener 0,150 g (59 %) de 4-(2-amino-2-{[2-hidroxi-1-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil}-etil)-3,5-dimetil-benzamida (sal TFA) como un polvo blanco (HPLC: 99 % a 254 nm y 100 % a 214 nm). MS (ES⁺) (intensidad relativa): 464,1 (100) (M+1).

Ejemplo 15

35 **Ácido (S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico**



40 A. **4-bromo-3,5-dimetil-fenil-éster del ácido trifluorometanosulfónico.** A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmol) en piridina (8 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y, a continuación, a

temperatura ambiente durante la noche. La reacción se templó por adición de agua, y a continuación se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, HCl 2 N (2x), salmuera y, a continuación, se deshidrataron sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación a sequedad produjeron el compuesto **15b** (5,30 g, 95 %) como un aceite incoloro. ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

B. **Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico**. A una solución del compuesto **15b** (6,57 g de, 19,7 mmol) en DMF (65 ml) se añadieron de K₂CO₃ (13,1 de g, 94,7 mmol), Pd(OAc)₂ (0,44 g, 1,97 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmol). La mezcla resultante se burbujeó en CO gaseoso durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un balón de CO(g). La mezcla fría se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc, y se filtró. La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl acuoso 6 N, se extrajo con EtOAc, y finalmente se desecó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del producto filtrado dio lugar al compuesto bruto **15c** como un residuo marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

Método B: Se burbujeó una mezcla del compuesto **15b** (3,33 g, 10 mmol), PdCl₂ (0,053 g, 0,3 mmol), hexametildisilazano (HMDS, 8,4 ml, 40 mmol), y dppp (0,12 g, 0,3 mmol) con CO gaseoso durante 5 min y se agitó a continuación en un balón de CO a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se adicionó MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, se diluyó con NH₂SO₄ 2 N (200 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y, a continuación, se desecó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del producto filtrado resultante dio un residuo que se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: EtOAc) para dar el compuesto **15d** (1,60 g, 70 %) como un sólido blanco.

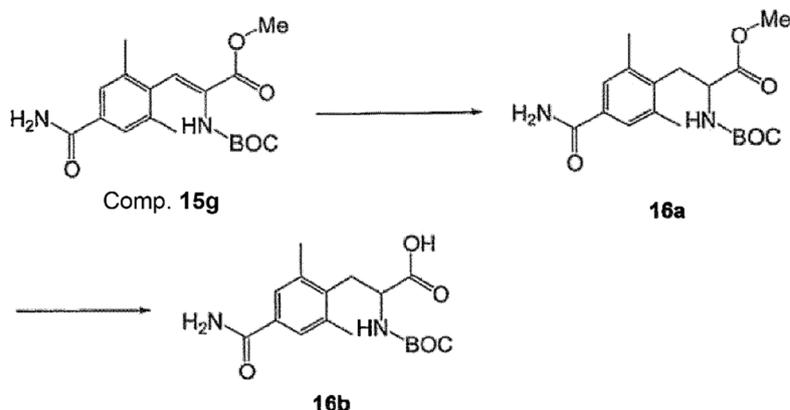
D. **Éster metílico del ácido 2-terc-Butoxicarbonilaminoacrílico**. A una suspensión de éster metílico de *N*-BOC-serina (Comp. **15e**, 2,19 g, 10 mmol) y EDC (2,01 g, 10,5 mmol) en DCM (70 ml) se añadió CuCl (1,04 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Tras la retirada del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y a continuación se desecó con MgSO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: EtOAc:hexano ~1:4) para dar el compuesto **15e** (1,90 g, 94 %) como un sólido incoloro. ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 6,16 (1H, s), 7,02 (1H, s).

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

F. **Éster metílico del ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico**. A un reactor cargado con una solución de compuesto **15g** (0,56 g, 1,6 mmol) en MeOH (80 ml) desgasificado se añadió [Rh(cod)(*R,R*-DIPAMP)]⁺BF₄⁻ bajo una corriente de argón. El reactor se selló y se lavó con H₂, se agitó a 60 °C con 7 MPa (1000 Psi) de H₂ durante 14 d. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna rápida (eluyente: EtOAc:hexano ~1:1) para obtener el compuesto **8c** (0,54 g, 96 %) como un sólido blanco, ee: >99 %; ¹H de RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, br s), 6,09 (1H, br s), 7,46 (2H, s); MS(ES⁺) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)⁺.

G. **Ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico**. A una solución enfriada con hielo de compuesto **8c** (0,22 g, 0,63 mmol) en THF (3,5 ml) se añadió una solución de LiOH acuosa (1 N, 3,5 ml) y se agitó a 0 °C. Una vez completada la reacción, la reacción se concentró y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N acuoso enfriado a 0 °C, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinaron se deshidrataron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del producto filtrado a sequedad dieron lugar al compuesto **8d** (0,20 g, 94 %) como un sólido blanco. ¹H de RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95(1H, dd, *J* = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); MS(ES⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)⁺.

Ejemplo 16

Ácido 2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico racémico

5 A. **Éster metílico de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico racémico.** A un reactor cargado con una solución del compuesto **15g** (0,68 g, 1,95 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió Pd C 10 % (0,5 g). El reactor se conectó a un hidrogenador y se agitó bajo 0,4 MPa (51 Psi) de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y el producto filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto **16a** (0,676 g, 99 %) como un sólido blanco. El espectro de RMN de ¹H fue idéntico al del éster metílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propiónico, compuesto **8c**.

15 B. **Ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propiónico racémico.** Utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo 15, para la preparación de ácido (S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(4 carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, se preparó ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, compuesto **16b**.

Utilizando los procedimientos de los Ejemplos anteriores y los reactivos adecuados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica pueden prepararse otros compuestos de la presente memoria descriptiva, incluidos, aunque no de forma limitativa:

20

Tabla VI. Datos espectrales de masa para compuestos seleccionados

Comp.	PM teórico	PM medido (MH ⁺)
1	538	539
2	520	521
3	573	574
4	541	542
5	527	528
6	555	556
7	569	570
8	593	594
9	553	554
10	603	604
11	589	590
12	587,2	588,3
13	589,3	590,2
14	569,3	570,2
15	500,2	499,2
16	475,3	476,1
17	583,28	584,5
18	569,26	570,2
19	633,2	634,0
20	599,3	600,2
21	634,3	635,2
22	634,3	635,2
23	598,3	599,2
24	580,3	581,1
25	471,26	472,4

ES 2 705 077 T3

Comp.	PM teórico	PM medido (MH*)
26	633,2	634,0
27	580,3	581,1
28	598,3	599,2
29	599,3	600,0
30	680,3	681,2
31	512,2	513
32	498,3	499,1
33	498,3	499,1
34	528,3	529,2
35	514,3	515,1
36	462,26	463,4
37	482,23	483,4
38	446,27	447,5
39	450,26	451,5
40	530,3	531,2
41	445,3	446,1
42	563,3	564,2
43	504,23	505,3
44	504,23	505,3
45	513,24	514,3
46	492,27	493,2
47	479,25	480,1
48	512,2	513,2
49	540,2	541
50	539,25	540,2
51	553,3	554,1
52	526,3	527,1
53	609,3	610,2
54	458,2	459
55	458,2	459
56	474,3	475,2
57	469,25	470,1
58	543,2	544,3
59	513,3	514,2
60	445,3	446,2
61	456,2	457,1
62	498,2	499,1
63	436,3	437,1
64	601,3	602,2
65	422,1	423,1
66	463,3	464,5
67	491,3	492,1
68	436,3	437,1
69	463,3	464,1
70	454,2	455,0
71	456,2	457,0
72	498,2	499,1
73	463,3	464,2
74	577,3	578,6
75	555,3	555,8
76	513,3	514,2
77	525,3	526,3
78	497,3	498,3
79	525,3	526,2
80	512,2	513,2
81	484,2	485,4

ES 2 705 077 T3

Comp.	PM teórico	PM medido (MH*)
82	438,24	439,2
83	486,24	487,5
84	438,24	439,0
85	463,3	464,2
86	433,2	434,2
87	522,2	523
88	526,3	527,4
89	526,3	527,4
90	511,3	512,4
91	493,2	494,4
92	469,2	470,2
93	469,2	470,4
94	495,3	496,2
95	495,3	496,2
96	498,3	499,2
97	536,2	537,2
98	560,3	561,2
99	518,3	519,2
100	518,3	519,2
101	546,2	547,2
102	528,3	529,2
103	536,2	537,2
104	510,3	511,2
105	544,3	545,3
106	496,3	497,2
107	481,3	482,3
108	523,3	524,8
109	509,3	510,4
110	509,3	510,3
111	509,3	510
112	509,3	510
113	495,3	496,4
114	495,3	496,1
115	496,28	497,4
115	496,28	497,4
116	438,24	439,4
117	438,24	439,4
118	436,2	437,3
119	394,2	395,2
120	525,3	526,2
121	539,3	540,3
122	521,3	522,3
123	464	465
124	421	422
125	450,26	451,5
126	456,23	457,3
127	487,3	488,5
128	487,3	488,6
129	422,2	423,3
130	450	451
131	422,2	423,3
132	394,2	395,2
133	464,2	465,3
134	496,3	497,4
135	450,26	451,37
136	495,3	496,4

ES 2 705 077 T3

Comp.	PM teórico	PM medido (MH*)
137	447,3	448,4
138	526,3	527,4
139	653,4	654,5
140	462,3	463,4
141	488,17	489,16
142	450,26	451,40
143	447,3	448,4
144	419,2	420,3
145	496,28	497,32
146	426,21	427,39
147	454,21	455,22
148	477,3	478
149	488,2	489
150	470,3	471
151	488,2	489
152	398,2	399
153	393	394
154	392	393
155	454,21	455,21
156	470,27	471,36
157	477,2	478,4
158	468,2	469,4
159	496,3	497,4
160	429,2	430,4
161	420,2	421,4
162	448,3	449,4
163	438,24	439,1
164	556,23	557,1
165	434,27	435,1
166	420,25	421,1
167	449,3	450,2
168	433,3	434,2
169	415,2	416,2
170	434,3	435,3
171	392,2	393,3
172	497,2	498,3
173	479,2	480,3
174	434,3	435,3
175	484,2	485,2
176	420,2	421,4
177	454,2	455,3
178	433,3	434,1
179	489,3	490,1
180	489,3	489,9
181	447,3	448,1
182	447,3	448,3
183	433,3	434,2
184	433,3	434,2
185	405,2	406,2
186	387,2	388,2
187	406,2	407,2
188	378,2	379,2
189	427,2	428
190	446,3	447,4
191	418,2	419,4
192	418,2	419,3

ES 2 705 077 T3

Comp.	PM teórico	PM medido (MH*)
193	390,2	391,3
194	406,2	407,5
195	378,2	379,3
196	419,2	420,4
197	433,3	434,1
198	350,2	351,1
199	378,2	379,2
202	391,2	392
203	391,2	391,9
204	378,2	379
205	406,2	407
206	392,2	393,3
207	392,2	393,2
208	378,2	379,3
209	378,2	379,2
210	364,2	365,2
211	364,2	365,2
212	350,2	351,2
213	350,2	351,1
214	378,2	379,1
215	378,2	379,1
216	406,2	407,2
217	406,2	407,1
218	468,3	469,4
219	440,2	441,3
220	468,3	469,4
221	440,2	441,2
222	392,2	393,2
223	420,3	421,2
224	420,3	421,1
225	392,2	393,2
226	539	540
227	539	540
228	587	588
229	633	634
230	599,3	599,8
231	512,2	513,2
239	617,2	618,2
242	563,3	564,2
246	519,3	520,0
247	548,3	549,2
248	552,2	553,2
249	536,2	537,0
250	526,3	527,2
251	512,3	513,2
252	554,3	555,3
253	540,2	541,2
254	540,2	541,2
255	554,3	555,3
256	529,2	530,2
257	543,2	543,9
260	542,2	543,2
261	514,2	515,1
262	528,2	529,1
266	512,2	513,2
267	535,2	536,0

ES 2 705 077 T3

Comp.	PM teórico	PM medido (MH*)
268	556,3	557,2
269	525,2	526,0
270	511,2	512,2
271	539,2	540,2
272	525,2	526,0
273	541,2	542,4
274	618,3	619,2
275	589,2	590,2
276	559,2	560,2
277	559,2	560,2
278	617,2	618,2
279	528,2	528,9
280	583,3	584,4
281	555,2	556,2
282	569,3	570,2
283	541,2	542,2
284	555,2	556,3
285	541,2	542,4
286	516,2	517,0
287	502,2	503,1
288	648,6	648,0
289	695,2	695,7
290	648,6	648,0
291	648,6	648,0
292	526,3	527,4
293	562,2	563,2
294	562,2	563,2
295	568,3	569,3
296	638,3	638,8
297	513,2	513,7
298	583,3	583,8
299	612,3	613,3
300	608,3	609,3
301	644,3	644,7
303	515,2	515,8
304	501,2	502,2
305	617,3	617,8
306	661,3	661,8
307	566,3	566,8
308	661,3	661,8
309	649,3	650,0
310	641,3	642,3
311	554,3	555,3
312	554,3	555,3
313	554,3	555,3
314	554,3	555,3
315	627,3	628,3
316	540,2	541,3
317	540,2	541,3
318	589,2	590,2

Ejemplos biológicos

5 Se determinó la afinidad de unión a receptor opioide de los compuestos de la presente memoria descriptiva según los siguientes procedimientos y se obtuvieron los resultados indicados.

Ejemplo 1*Ensayo de unión a receptor opioide delta de cerebro de rata*

5 Se sacrifican ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, de Charles River, Kingston, N.Y.) por dislocación cervical, y sus cerebros se extraen y se colocan inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado en hielo (50 mM, de pH 7,4). Los cerebros anteriores se separan del resto del cerebro por transección coronal, que empieza dorsalmente en los colículos y pasa ventralmente a través de la unión pontomensencefálica. Después de la disección, se homogeneizan los cerebros anteriores en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflon®. El producto homogeneizado se diluye hasta una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior por 80 ml de Tris y se centrifuga a 39.000 x g durante 10 min. El gránulo se resuspende en el mismo volumen de tampón Tris que contiene MgCl₂ 5 mM con varios impulsos cortos de un homogeneizador Polytron. Esta preparación de partículas se utiliza para los ensayos de unión a opioide delta. Después de la incubación con el ligando de péptido selectivo delta DPDPE [³H] ~4 nM a 25° durante 2,5 h en una placa de 96 pocillos con volumen total de 1 ml, el contenido de la placa se filtra a través de láminas filtermat B de Wallac en un colector Tomtec de 96 pocillos. Los filtros se aclaran tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secan en un horno de microondas 2 min dos veces. A cada área de muestra se añaden 2 x 50 µl de fluido de escintilación Betaplate Scint (LKB) y analiza en un contador de centelleo líquido LKB (Wallac) 1205.

20 Los datos se utilizan para calcular el porcentaje de inhibición en comparación con la unión de control (cuando se evalúa una sola concentración del compuesto experimental) o un valor K_i (cuando se somete a ensayo un intervalo de concentraciones). El porcentaje de inhibición se calcula como: [(dpm total-dpm compuesto experimental)/(dpm total-dpm no específico)]*100. Los valores K_d y K_i se calcularon utilizando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente memoria descriptiva se muestra en la Tabla VII.

Ejemplo 1a*Ensayo de unión a receptor opioide delta de cerebro de rata - Versión 1a*

30 Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, de Charles River, Kingston, N.Y.) por dislocación cervical, y sus cerebros se extrajeron y colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado en hielo (50 mM, de pH 7,4). Los cerebros anteriores se separaron del resto del cerebro por transección coronal, empezando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través de la unión pontomensencefálica. Después de la disección, se homogeneizaron los cerebros anteriores en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflon®. El producto homogeneizado se diluyó hasta una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 min. El gránulo fue resuspendido en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl₂ 5 mM con varios impulsos cortos de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en forma de partículas se utilizó para el ensayo de unión a opioide delta. Después de la incubación con 0,1 nM del ligando selectivo delta [³H]naltrindol a 25 °C durante 2,5 h en una placa de 96 pocillos con un total de 1 ml, se filtró el contenido de la placa a través de láminas de filtermat B de Wallac en un colector Tomtec de 96 pocillos. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno de microondas. A cada área de muestra se añadió fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y la radiactividad resultante se cuantificó en un contador de centelleo líquido BetaPlate LKB (Wallac) 1205. Los valores K_d y K_i se calcularon utilizando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente memoria descriptiva se muestra en la Tabla VII.

Ejemplo 2*Ensayo de unión a receptor opioide mu de cerebro de rata*

50 Se sacrifican ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, de Charles River, Kingston, N.Y.) por dislocación cervical, y sus cerebros se extraen y se colocan inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado en hielo (50 mM, de pH 7,4). Los cerebros anteriores se separan del resto del cerebro por transección coronal, que empieza dorsalmente en los colículos y pasa ventralmente a través de la unión pontomensencefálica. Después de la disección, se homogeneizan los cerebros anteriores en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflon®. El producto homogeneizado se diluye hasta una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior por 80 ml de Tris y se centrifuga a 39.000 x g durante 10 min. El gránulo se resuspende en el mismo volumen de tampón Tris que contiene MgCl₂ 5 mM con varios impulsos cortos de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en forma de partículas se utiliza para el ensayos de unión a opioide mu. Después de la incubación con el ligando de péptido selectivo mu [³H]DAMGO aproximadamente 0,8 nM a 25 °C durante 2,5 h en una placa de 96 pocillos con un total de 1 ml, se filtra el contenido de la placa a través de láminas de filtermat B de Wallac en un colector Tomtec de 96 pocillos. Los filtros se aclaran tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secan en un horno de microondas 2 min dos veces. A cada área de muestra se añaden 2 x 50 µl de fluido de escintilación Betaplate Scint (LKB) y analiza en un contador de centelleo líquido LKB (Wallac) 1205.

65 Los datos se utilizan para calcular el porcentaje de inhibición en comparación con la unión de control (cuando se evalúa una sola concentración del compuesto experimental) o un valor K_i (cuando se somete a ensayo un intervalo de concentraciones). El porcentaje de inhibición se calcula como: [(dpm total-dpm compuesto experimental)/(dpm total-dpm

no específico)]*100). Los valores Kd y Ki se calcularon utilizando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM. La actividad biológica de los compuestos de la presente memoria descriptiva se muestra en la Tabla VII.

Ejemplo 2a

5

Ensayo de unión a receptor opioide mu de cerebro de rata - Versión 2a

10

15

20

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, de Charles River, Kingston, N.Y.) por dislocación cervical, y sus cerebros se extrajeron y colocaron inmediatamente en tampón Tris HCl enfriado en hielo (50 mM, de pH 7,4). Los cerebros anteriores se separaron del resto del cerebro por transección coronal, empezando dorsalmente en los colículos y pasando ventralmente a través de la unión pontomensencefálica. Después de la disección, se homogeneizaron los cerebros anteriores en tampón Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflon®. El producto homogeneizado se diluyó hasta una concentración de 1 g de tejido de cerebro anterior por 80 ml de Tris y se centrifugó a 39.000 x g durante 10 min. El gránulo fue resuspendido en el mismo volumen de tampón Tris que contenía MgCl₂ 5 mM con varios impulsos cortos de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en forma de partículas se utilizó para el ensayo de unión a opioide mu. Después de la incubación con 0,8 nM del ligando selectivo mu [³H]DAMGO a 25 °C durante 2,5 h en una placa de 96 pocillos con un total de 1 ml, se filtró el contenido de la placa a través de láminas de filtermat B de Wallac en un colector Tomtec de 96 pocillos. Los filtros se aclararon tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se secaron en un horno de microondas. A cada área de muestra se añadió fluido de centelleo Betaplate Scint (LKB) y la radiactividad resultante se cuantificó en un contador de centelleo líquido BetaPlate LKB (Wallac) 1205. Los valores Kd y Ki se calcularon utilizando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

Tabla VII

Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)	Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)
1	13,2		1,1	146			
2				147			
3				149			
4	11, 17		2,41	150			
5	630, 183		1,19	151			
6	1,7			152			
7				153			
8	0,43, 0,15		0,51	154			
9	0,11		0,16	155			
10				156			
11	0,54		0,23	157			
12	0,08			158			
13				159			
14	0,36			160			
15				161			
16				162			
17	60		0,22	163	4,51		0,03
18	0,38-14,4		0,75, 1,1	164	120		0,38
19				165	23,6		0,07
20				166	5,58, 12,03		0,03, 0,07
21				167	10.000		3,15
22				168	8867		5322
23				169	10.000		853
24				170	32,6		0,48
25				171	10.000		141
26				172	10.000		150
27				173	5069		45,7
28				174			
29	28		25	175	166		3,60
30				176	10.000		156
31				177	255		13,4
32				178	104		0,6
33				179	10.000		7116
34				180	5221		1209
35				181	341		1,3

ES 2 705 077 T3

Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)	Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)
36				182	1859		7
37				183	604		4
38				184	10.000		19,5
39				185	182		6716
40				186	515		5314
41				187	5198		121
42				188	541		307
43				189	360		277
44				190	13,8		2,61
45				191	727,3		189
46				192	7,64		0,09
47				193	182,1		21,1
48		0,24	0,14	194	14,8		0,06
49				195	306,2		9,29
50	0,58		1,68	196			
51				197	4,27		0,9
52				198	5178		152
53				199	26,3		0,3
54				202	31,5		5,9
55				203	49,3		29,1
56				204			
57				205	4,44		0,14
58				206	5,8		0,2
59				207	5,3, 5,37, 14,7		0,05, 0,08, 0,1
60				208	33		1,3
61				209	708		17
62				210	1862		420,3
63				211	180		5,9
64				212	1278		103
65				213	5658		1263
66				214	308		44
67				215	126		0,43
68				216	1,14		0,04
69				217	5,4		1,08
70				218	1,45		0,03
71				219	87,83		0,87
72				220	6921		157,2
73				221	9,58		0,36
74				222	394		91,2
75	0,66		0,51	223	2,6		0,87
76				224	1,41		0,03
77				225	112		0,73
78				226	48		
79				227	0,08, 0,46		0,96
80				228	27,8		0,35
81				229			
82				230	10		5
83				231	1070		6,19
84				239	0,1		0,44
85				242	0,18		0,59
86				246	0,035		0,15
87				247	0,4		0,61
88				248	0,44		0,11
89				249	0,18		0,12
90				250	0,21		0,06

ES 2 705 077 T3

Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)	Comp.	r Ki δ* (nM)	r Ki δ* Ver. 1a (nM)	r Ki μ* (nM)
91				249	0,18		0,12
92				250	0,21		0,06
93				251	0,26		0,08
94				249	0,18		0,12
95				250	0,21		0,06
96				251	0,26		0,08
97				256	3,82		7,08
98				257		14,0	1,22
99				260	0,13		0,24
100				261	8,01		0,79
101				262	17,5		1,1
102				266			
103				267	0,46		1,53
104				268			
105				269	0,61	6,24	0,37
106				270	1,03	4,47	1,37
107				271	12,2		0,27
108				272	15,6		1,1
109				273	1140		754
110				274			
111				275	0,47		0,69
112				276	115		47
113				277	0,14		0,44
114	12		0,26	278	49		12
115				279	5,2		0,137
116				280	32		3
117				281	721		399
118				282	907		185
119				283	6735		3572
120				284	1526		1033
121				285	2897		1868
122				286	0,11		0,05
123				287	0,14		0,13
124				288	0,17		0,43
125				288	0,17		0,43
126				289	0,1 3,8		0,25
127				290	0,69		0,43
128				291	0,12		0,47
129				292	100		0,65
130				293	3175		646
131				295	3,95		0,18
132				296	2,2		0,49
133				297	44		0,11
134				298	44		0,3
135				299	1,16		0,44
136				300	0,29		0,09
137				301	0,76		0,09
138				303		24,5	3,87
139				304		119	161
140				305		1,24	0,2
141				306		0,18	0,9
142				307		0,07	0,4
143				308		0,48	1,2
144				318	1220		357
145							

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

Ejemplo 3

5 *Ensayo de unión a receptor opioide mu humano*

Se homogeneizan membranas células ováricas de hámsteres chinos que expresan el receptor opioide μ humano (Perkin Elmer n.º RBHOMM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con $MgCl_2$ 5 mM) utilizando un triturador de tejidos de vidrio, mortero de Teflon y un agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de membranas se ajusta a 300 μ g/ml en tampón de ensayo y se dispensan 100 μ l en cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos objeto de ensayo se disuelven en DMSO (Pierce), 10 mM, a continuación se diluyen en tampón de ensayo hasta 6 veces la concentración final deseada. El ligando, 3H -Damgo (Perkin Elmer n.º NET-902) también se diluye en tampón de ensayo a 3,6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como placa de premezcla, se combinan 60 μ l del compuesto 6 veces concentrado con 60 μ l de 3H -Damgo 3,6 nM. De esta placa de premezcla se transfieren 50 μ l a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtrado de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer n.º 6005174) con 0,3 % de polietilenimina durante 30 min. El contenido de la placa de ensayo se filtra a través de la placa de filtrado utilizando un cosechador Packard Filtermate y se lava 3 veces con solución salina al 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtrado se seca, la parte inferior se sella, y se añaden 30 μ l de Microscint20 (Packard n.º 6013621) a cada pocillo. Se utiliza un contador de centelleo de microplaca Topcount-NXT (Packard) para medir las energías emitidas en el intervalo de 2,9 a 35 KeV. Los resultados se comparan con la unión máxima sin que los pocillos reciban inhibidores. La unión no específica se determina en presencia de 1 μ M de Damgo no marcado (Tocris n.º 1171). La actividad biológica de los compuestos de la presente invención se muestra en la Tabla VIII.

25 La actividad biológica de los compuestos de la presente memoria descriptiva también puede medirse en un ensayo de unión a receptor opioide delta humano utilizando el siguiente ejemplo.

Ejemplo 4

30 *Ensayo de unión a receptor opioide delta humano*

Este ensayo está diseñado para probar la capacidad de un compuesto para interferir con la unión de naltrindol tratado con tritio al receptor opioide delta humano de subtipo 2. Se homogeneizan membranas células ováricas de hámsteres chinos que expresan el receptor opioide de subtipo 2 delta humano (Perkin Elmer n.º RBHODM400UA) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5 con $MgCl_2$ 5 mM) utilizando un triturador de tejidos de vidrio, mortero de Teflon y un agitador Steadfast (Fisher Scientific). La concentración de membranas se ajusta a 100 μ g/ml en tampón de ensayo y se dispensan 100 μ l en cada pocillo de la placa de ensayo, una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos objeto de ensayo se disuelven en DMSO (Pierce), 10 mM, a continuación se diluyen en tampón de ensayo hasta 6 veces la concentración final deseada. El ligando, 3H -Naltrindole (Perkin Elmer n.º NET-1065) también se diluye en tampón de ensayo a 6 nM. En una segunda placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos, conocida como placa de premezcla, se combinan 60 μ l del compuesto 6 veces concentrado con 60 μ l de 3H -Naltrindole 6 nM. De esta placa de premezcla se transfieren 50 μ l a la placa de ensayo que contiene las membranas, por duplicado. La placa de ensayo se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. Se pretrata una placa de filtrado de 96 pocillos GF/C (Perkin Elmer n.º 6005174) con 0,3 % de polietilenimina durante 30 min. El contenido de la placa de ensayo se filtra a través de la placa de filtrado utilizando un cosechador Packard Filtermate y se lava 3 veces con solución salina al 0,9 % que está a 4 °C. La placa de filtrado se seca, la parte inferior se sella, y se añaden 30 μ l de Microscint20 (Packard n.º 6013621) a cada pocillo. Se utiliza un contador de centelleo de microplaca Topcount-NXT (Packard) para medir las energías emitidas en el intervalo de 2,9 a 35 KeV. Los resultados se comparan con la unión máxima sin que los pocillos reciban inhibidores. La unión no específica se determina en presencia de Naltrindol 1 μ M no marcado (Sigma n.º N115).

50 La actividad biológica medida para seleccionar los compuestos de la presente memoria descriptiva se enumeran a continuación en la Tabla VIII, que incluyen la unión del receptor opioide δ y μ (K_i), como se determina utilizando los procedimientos arriba descritos.

55 Tabla VIII

Comp.	hKi δ * (nM)	hKi μ * (nM)	Comp.	hKi δ * (nM)	h Ki μ * (nM)
1		3,6	115	321	68
2		2,9	116	30,3	0,54
3		13	117	118	0,24
4		5,5	118	316 212	1,04
5		3,9	119	>10.000	185
6		2	120	740	20,8
7		6,8	121	182	25,3

ES 2 705 077 T3

Comp.	hKi δ^* (nM)	hKi μ^* (nM)	Comp.	hKi δ^* (nM)	h Ki μ^* (nM)
8		2,5 4,4	122	107	12,8
9		10,9	123	84	47
10		15,5	124	1279	1,7
11		5,1	125	237	8,6
12		4,1	126	164	7,8
13		4,8	127	710	47
14		4,7	128		58
15		285	129		25,3
16		16	130	712	1,6
17		2,2	131	675	3,1
18		1,7	132		166
19		18,2	133	108	11,5
20		63	134	463	121
21		37,6	135	1040	7
22		~200	136	1607	726
23		34,3	137		445
24		9,3	138	1183	104
26		17	139	1263	58
27		30	140	985	79
28		44	141	252	52
29		38	142	454	8,2
30		34	143	69	1,6
31		19	144	251	1,3
32		6,8	145	267	
33		6,9	146	71	
34		19	147	241	
35		2,8	149	408	
36		5,6	150	992	
37		183	151	1295	
38		19	152	>10.000	
39		0,9	153	>10.000	
40		152	154	>10.000	1
41		1,6	155	345	
42		5,8	156	380	0,59
43		6,9	157	>10.000	2,2
44		8,7	158	>10.000	0,23
45		1,2	159	400	8,6
46		35	160	>10000	>1000
47		22	161	>10000	>1000
48		0,4	162	173	7,6
49		48	163	301,63	0,67
50		1,4	164		16,3
51	113	2,7	165	322	0,45
52	66	12,1	166	300, 375	0,39, 0,5
53	96	13,1	167		4,2
54	172	1,1	190	285	
55	44	1,8	191	>10.000	
56	225	65,3	192		0,62
57	2,2	0,66	193	>10.000	
58	70	8,5	194	103	0,13
59	120	5,1	195	>10.000	9,8
60	114	2	196		
61	243	3	197		
62	69	2,4	198	>10.000	140
63	473	58	199	209	0,29
64	1108	117	203	501	13,7

ES 2 705 077 T3

Comp.	hKi δ^* (nM)	hKi μ^* (nM)	Comp.	hKi δ^* (nM)	h Ki μ^* (nM)
65	517	0,36	204		7,7
66	550	6,5	205		
67	438	4,5	206	275,4	
68	59	0,6	207	132,2	
69	272	4,4	208		1,2
70	85	2,6	209		23
71	102	0,57	210		0,29
72	71	1,03	211		
73	151	1,9	212		55
74	63	9,8	213		>1000
75	8,5	2,6	214		29
76	43,1	1,6	215		1,5
77	13,5	1,8	216		
78	28,9	2,4	217	506	
79	11,5	1,7	218	189	3,92
80	0,95	1,09	219		16,2
81	15,7	1,7	220		377
82	46	2,39	221		0,42
83	48	4,67	222		185
84	9,6	1,1	223		
85	1175	5,4	224	81,3	0,65
86	400	1	225		1,4
87	38,9	12,6	226		7,91
88	16,2	5,8	227		1,92
89	19,3	9,2	228		15,9
90	6,6	0,7	229		12
91	15	4,8	231		28
92	5,4	0,25	239		
93	9,5	0,9	242		2,35
94	403	4,1	246		5,63
95	278	7,8	256		2
96	14,6	9,7	257		3,4
97	6,3	19,2	260		0,58
98	54	48	261		2,58 1,3
99	19,3	16	262		3,24
100	88	20	266		69
101	47	24	267		6,88
102	5,2	3,5	268		5,79
103	9,7	23	269		21,5
104	484	100	270		3,27
105	742	410	271		15,5
106	279	150	272		1,93
107	584	2,95	273		325
108	43,3	23,5	274		>1000
109	77	8,2	289		2,2
110	1402	191	303		3,8
111	307	6,4	304		41
112	135	9,5			
113		16			
114	49	1,39			

Ejemplo 5

Ensayo funcional de receptor opioide delta: Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS en membranas celulares CHO-hδ, Versión 1

Preparación de las membranas

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

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

Procedimiento de incubación

Las membranas de gránulo (20 µg/ml) se preincubaron con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el tampón de ensayo. El SPA (5 mg/ml) junto con membranas (10 µg/ml) se incubó a continuación con [³⁵S]GTPγS 0,5 nM en el mismo tampón HEPES que contenía GDP 50 µM en un volumen total de 200 µl. Se utilizaron concentraciones crecientes de agonistas de receptor para estimular la unión de [³⁵S]GTPγS. La unión basal se sometió a ensayo en los agonistas ausentes y no se analizó la unión específica en el GTPγS sin etiquetar 10 µM presente. Los datos se analizaron en un contador superior.

Datos

$$\text{El \% Basal} = (\text{estimulación} - \text{no específico}) * 100 / (\text{basal} - \text{no específico}).$$

Se calcularon los valores EC₅₀ utilizando un programa Prism.

Ejemplo 6

Ensayo funcional de receptor opioide delta: Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS en membranas celulares NG108-15, Versión 2

Preparación de las membranas

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

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

Procedimiento de incubación

Las membranas de gránulo (75 µg/ml) se preincubaron con SPA (10 mg/ml) a 25 °C durante 45 min en el tampón de ensayo. El SPA (5 mg/ml) junto con membranas (37,5 µg/ml) se incubó a continuación con [³⁵S] GTPγS 0,1 nM en el mismo tampón Tris que contenía GDP 100 µM en un volumen total de 200 µl. Se utilizaron concentraciones crecientes de agonistas de receptor para estimular la unión de [³⁵S]GTPγS. La unión basal se sometió a ensayo en los agonistas ausentes y no se analizó la unión específica en el GTPγS sin etiquetar 10 µM presente. Los datos se analizaron en un contador superior.

Análisis de datos

Se calcularon los siguientes parámetros:

$$\% \text{ de estimulación} = \frac{(\text{cpm compuesto experimental} - \text{cpm no específico})}{(\text{cpm basal} - \text{cpm no específico})} \times 100$$

% de inhibición=

(% de estimulación por SNC80 1 µM - % de estimulación por SNC80 1 µM en presencia del compuesto experimental) x 100 / (% de estimulación por SNC80 - 100 1 µM)

$$\% \text{ de basal} = (\text{estimulación} - \text{no específico}) * 100 / (\text{basal} - \text{no específico}).$$

Los valores de EC₅₀ se calcularon utilizando GraphPad Prism.

Ejemplo 7

5 *Ensayo funcional de receptor opioide mu: Ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS en membranas celulares CHO-hMOR, Versiones 1 y 2*

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

15 Las membranas fueron preincubadas con bolillas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (Amersham) a 25 °C durante 45 min en el tampón de ensayo. Las membranas acopladas (10 µg/ml) a bolillas de SPA (5 mg/ ml) se incubaron a continuación con [³⁵S]GTPγS 0,5 nM en el tampón de ensayo. La unión basal es la que tiene lugar en ausencia del compuesto experimental añadido; esta unión no modulada se considera como 100 %, ascendiendo la unión estimulada con agonista a niveles significativamente superiores a este valor. Se utilizó un intervalo de concentraciones de agonistas de receptor para estimular la unión de [³⁵S]GTPγS. Tanto la unión basal como la no específica se analizaron en ausencia de agonista; la determinación de unión no específica incluía 10 µM de GTPγS sin etiquetar.

25 Se sometieron a ensayo los compuestos en cuanto a su función como antagonistas mediante la evaluación de su potencial para inhibir la unión de GTPγS estimulada con agonistas. La radioactividad se cuantificó en un Packard TopCount. Se calcularon los siguientes parámetros:

$$\% \text{ de estimulación} = \frac{(\text{cpm compuesto experimental} - \text{cpm no específico})}{(\text{cpm basal} - \text{cpm no específico})} \times 100$$

30 % de inhibición =
 (% de estimulación por SNC80 1 µM - % de estimulación por SNC80 1 µM en presencia del compuesto experimental) x 100 / (% de estimulación por SNC80 - 100 1 µM)

Los valores de EC₅₀ se calcularon utilizando GraphPad Prism.

35 La actividad biológica medida para compuestos seleccionados de la presente memoria descriptiva se enumeran a continuación en la Tabla VIII, incluidos los datos funcionales de receptor opioide δ y µ (%I y EC50), como se determina a partir de una serie sencilla de experimentos utilizando los procedimientos arriba señalados.

Tabla IX

40

Comp. n.º	Ensayo de unión DOR GTP_v1 EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP_v2_ EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP v2 (% I)	Ensayo de unión MOR GTP v2 EC50 (nM)	Ensayo de unión MOR GTP_v2 (% I)	Ensayo MOR GTP_v1 % de basal	Ensayo de unión MOR GTP_v1 (% I)
1		88	22,10				
4		46	66,12				
5		>10.000	47,12	71	7,87		
8		>10.000	94,03	1,2	13,95		
9		3,4	67,13				
14		0,6	59,70				
17		1,3	68,64	2,5	8,71		
18		>10.000	100				
18				1,0	7,54		
20		>10.000	78,74				
29		>10.000	79,05				
48		>10.000	108,36	2,2	24,53		
50		1,4	60,27				
51		27	66,04				
75		1,4	65,35				
114	35					717,59	13,20
117	37					816,16	3,31
122						278,08	41,93

ES 2 705 077 T3

Comp. n.º	Ensayo de unión DOR GTP_v1 EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP_v2_ EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP v2 (% I)	Ensayo de unión MOR GTP v2 EC50 (nM)	Ensayo de unión MOR GTP_v2 (% I)	Ensayo MOR GTP_v1 % de basal	Ensayo de unión MOR GTP_v1 (% I)
130	16					866,39	1,62
131	99					391,98	28,64
146	27					740,77	2,79
147	51					779,35	1,00
149	44					753,53	1,00
150	49					476,63	53,35
151	350					606,38	24,19
155	150					655,93	14,32
163	21					1286,00	1,00
164	2500					1077,00	1,00
165	231					1182,00	1,00
166	21					1448,00	1,00
166	71					1425,00	1,00
167						780,00	17,00
170	115					1031,00	26,00
173						147,00	85,00
174	20					864,00	42,00
175						471,00	53,00
177						625,00	23,00
178						1059,00	10,00
181						1304,00	1,00
182						1091,00	6,00
183	2320					962,00	27,00
184						862,00	13,00
190	3830					109,194	70,00
192	76					383,00	30,00
193						182,00	54,00
194	189					558,00	1,00
195						378,00	34,00
196	24					620,00	1,00
197	140					582,00	1,00
199	217					465,00	11,00
202	1580					529,00	1,00
203	515					331,00	20,00
205	32					566,00	1,00
206	37					446,00	1,00
207	8,65					432,1160	40,00
207	12					1183,00	21,00
208						475,00	1,00
209						295,00	10,00
210						414,00	10,00
211						371,00	10,00
214	26.000					295,00	3,00
215	1060					606,00	1,00
216	16					666,00	1,00
217	82					599,00	1,00
218	20					599,00	1,00
219	3560					611,00	1,00
221	308					427,00	13,00
223	56					495,00	1,00
224	103					694,00	1,00
225	2190					657,00	1,00
226		>10.000	19,71				
227		>10.000	66,56	60,8	36,00		
230			48,93				

Comp. n.º	Ensayo de unión DOR GTP_v1 EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP_v2_ EC50 (nM)	Ensayo de unión DOR GTP v2 (% I)	Ensayo de unión MOR GTP v2 EC50 (nM)	Ensayo de unión MOR GTP_v2 (% I)	Ensayo MOR GTP_v1 % de basal	Ensayo de unión MOR GTP_v1 (% I)
239	>10.000						
242		>10.000	91,45				
246		0,3	47,01	4,5	21,30		
247		44	41,89				
248		15	31,72				
249		8	20,14				
250		10	34,93				
251		18	53,94				
252		32,1	66,00	4,15	24,00		
253		1,35	52,00	251	28,00		
254		6,27	62,00	316	42,00		
255		13,1	54,00	3,48	33,00		
256		>10.000	89,19	13	29,40		
257		7,4	48,88	3,9	10,96		
260		>10.000	100,97	1,5	2,89		
261		21	30,04	17	5,88		
267		6	31,76				
269		86	21,18	48	1,00		
270		1000	63,51	56	6,61		
275		3	72,08				
286		2,6	34,65				
287		>10.000	84,50				
288		>10.000	74,54				
289		>10.000	86,27				
290		>10.000	52,41				
291		>10.000	96,52				
295		2,2	71,66	1,4	8,21		
296		7,9	69,41	2,2	9,35		
299		2,3		1,0	12,11		
300		32		2,6	15,40		
301		>10.000	109,56	2,6	76,20		
303		95	23,85	30	1,00		
309				23,0	47,00		
310				3920	51,00		
311		1,02	41,00				
312				58,7	35,00		
313		5,03	49	50,6	29,00		
316				24,1	76		

Ejemplo 8

Ensayo in vivo - Resultado fecal inducido por estrés (excreción fecal durante 1 h)

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

10 Métodos: En estos estudios se utilizaron ratones Cri:CD-1(ICR) macho, adultos, que pesaban ~30-35 g, con un mínimo de 10 ratones por grupo de dosis. Se asignó un grupo de ratones como aclimatado, o controles “no estresados”. Estos ratones de control se transportaron de alojamiento en colonias, donde se alojaban 3/jaula en jaulas de policarbonato con acceso a alimentos y agua *ad libitum* a la sala de procedimientos. Los ratones se retiraron de sus jaulas y se alojaron individualmente en jaulas de 20 cm de anchura x 20 cm de profundidad x 15 cm de altura, equipadas con un fondo de malla de alambre donde permanecieron durante un período de aclimatación a su nuevo ambiente de 16 - 18 h. Se permitió a los ratones el acceso a alimentos y agua *ad libitum* durante la aclimatación. Los otros grupos de ratones se asignaron como grupos de tratamiento no aclimatados o “estresados”. Cada ratón en cada grupo se pesó y se administró un vehículo, o compuesto experimental, por vía mediante entubación oral en metilcelulosa 0,5 %. Se permitió que los ratones accedieron a agua solamente *ad libitum* durante el período de prueba. Después de la administraciones del compuesto, se alojaron tanto los ratones aclimatados (control) tanto los no aclimatados (estresados) en una jaula de

20 cm de anchura x 20 cm de profundidad x 15 cm de altura, con un fondo de malla metálica. Se coloca un cartón absorbente debajo de las jaulas. El número de bolillas fecales excretadas por cada ratón se determinó en intervalos horarios después de la colocación de los ratones en las jaulas individuales. Datos sin procesar= n.º de bolillas fecales/ratón/h. Se calculó la excreción de bolillas fecales promedio para cada grupo de ensayo y los resultados se expresan como un porcentaje de la excreción de bolillas fecales promedio del grupo de control (el grupo no estresado, aclimatado, al cual solamente se administró el vehículo). Se ejecutó ANOVA y una prueba de comparación múltiple de Tukey utilizada para comparar los promedios, los cuales se consideraron significativamente diferentes cuando $P < 0,05$. Los datos se muestran en la Tabla X, XI y XII.

10 Tabla X

Comp. n.º	Dosis (mg/kg)	Excreción fecal (n.º bolillas)			NES % control	Comp. % control	Comp. % NES
		Control	NES	Comp.			
18	30	2,3	3,8	3,1	166,7	137,8	82,7
50	30	2,3	7,0	3,3	304,3	143,5	47,1
55	30	3,9	14,1	8,3	361,5	212,8	58,9
57	30	3,9	14,1	7,6	361,5	194,9	53,9
58	30	2,3	7,0	3,9	304,3	169,6	55,7
75	30	3,1	9,1	6,4	293,5	206,5	70,3
75	30	1,9	3,9	1,4	206,7	73,3	35,5
78	30	3,6	7,3	3,3	202,8	91,7	45,2
79	30	3,6	7,3	7,1	202,8	197,2	97,3
80	30	3,6	7,3	5,5	202,8	152,8	75,3
80	30	3,9	13,1	10,3	335,9	264,1	78,6
85	30	5,4	12,0	7,9	222,2	146,3	65,8
87	30	7,3	12,9	10,3	176,7	141,1	79,8
89	30	5,0	11,6	6,4	232,0	128,0	55,2
90	30	3,1	12,9	10,3	416,1	332,3	79,8
91	30	3,1	12,9	8,9	416,1	287,1	69,0
92	30	3,6	11,1	9,2	308,3	255,6	82,9
93	30	3,6	11,1	5,0	308,3	138,9	45,0
94	30	2,7	9,1	9,4	337,0	348,1	103,3
95	30	2,7	9,1	8,5	337,0	314,8	93,4
97	30	7,3	12,9	4,8	176,7	65,8	37,2
102	30	5,7	15,0	3,4	263,2	59,6	22,7
103	30	7,3	12,9	10,2	176,7	139,7	79,1
107	30	5,7	15,0	13,1	263,2	229,8	87,3
111	30	7,2	10,3	4,4	143,1	60,8	42,5
112	30	7,2	10,3	7,2	143,1	100,0	69,9
114	30	7,2	10,3	7,8	143,1	108,3	75,7
118	30	5,4	12,0	7,2	222,2	133,7	60,2
133	30	5,5	12,1	9,9	220,0	180,0	81,8
143	10	3,7	13,6	9,1	367,6	245,9	66,9
143	30	7,5	9,2	5,2	122,7	69,3	56,5
144	30	3,7	13,6	11,5	367,6	310,8	84,6
178	30	3,2	8,8	5,5	275,0	171,9	62,5
192	10	5,4	12,5	10,5	231,5	194,4	84,0
194	10	5,4	12,5	11,8	231,5	218,5	94,4
194	30	8,1	11,0	4,2	135,8	51,9	38,2
194	30	3,1	4,8	4,9	154,3	157,5	102,1
194	30	3,7	14,0	6,2	378,4	167,6	44,3
196	10	3,7	14,0	9,2	378,4	248,6	65,7
196	30	1,1	9,5	4,3	863,6	390,9	45,3
199	10	2,7	10,5	9,1	388,9	337,0	86,7
199	10	3,8	13,1	10,8	344,7	284,2	82,4
205	30	3,3	9,5	2,3	287,9	70,7	24,6
206	10	3,8	13,1	8,6	344,7	226,3	65,6
207	10	5,6	9,4	8,3	167,9	148,2	88,3
207	10	7,7	13,0	5,0	168,8	64,9	38,5
207	10	5,7	12,8	6,6	225,9	116,5	51,6
207	10	2,9	12,8	5,3	441,4	182,8	41,4
207	30	3,5		3,2		91,4	
207	30	3,5	13,0	6,4	371,4	184,1	49,6
216	10	3,6	10,3	4,9	286,1	136,1	47,6

Excreción fecal (n.º bolillas)							
Comp. n.º	Dosis (mg/kg)	Control	NES	Comp.	NES % control	Comp. % control	Comp. % NES
218	30	2,7	10,5	3,7	388,9	137,6	35,4
223	30	3,1	4,8	5,0	154,3	160,7	104,2
224	10	3,6	6,9	3,5	191,7	97,2	50,7
225	30	3,1	4,8	7,3	154,3	234,7	152,1

Tabla XI: Prueba de excreción de bolillas fecales de ratón dependiente de la dosis

Comp. n.º	Núm. de bolillas			Compuesto (mg)							
	Control	NES	NES (% control)								
				0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0
75			235,7								
93	2,7	8,3	307,4				6,2			5,5	3,2
97	6,1	11,6	190,2				14			7,5	3,5
97	4,8	10,1	210,4				9,1			10,4	2,3
102	5,3	10,7	201,9				6,9			4,5	2,22
114	3,4	10	294,1				9,6			7,7	5,4
200	3,556	8,8	247,5				8,1			8,2	5,8
207	5,2	11,4	219,2	11,4			12			4,9	
207	4,8	8,6	179,2		9,4			8,6		6,7	
207	3,4	10,8	317,6						7,5	5,5	3,5
207	3,6	6,5	180,6				7,3			4,8	3,4
224	2,2	9,6	436,4			7,6	7,2			4,2	

5 Tabla XII: Prueba de excreción de bolillas fecales de ratón dependiente de la dosis: Resultados calculados

Comp. n.º	Compuesto (% control)								Compuesto (% NES)							
	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30,0	0,3	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0	10,0	30
75				223,8			188,1	100								
93				229,6			203,7	119				74,7		66,27	38,55	
97				226,2			123,0	57				119		64,66	30,17	
97				189,6			216,7	48				90,1		103	22,77	
102				130,2			84,9	42				64,5		42,06	20,77	
114				282,4			226,5	159				96		77	54	
200				227,8			230,6	163				92,05		93,18	65,91	
207	219,2			228,8			94,2		100			104,4		42,98		
207		195,8			179,2		139,6			109			100	77,91		
207					220,6		161,8	103						69,44	50,93	32,41
207				202,8			133,3	94				112,3		73,85	52,31	
224			345,5	327,3			190,9				79,17	75		43,75		

Ejemplo 9

10 *Ensayo in vivo: Tránsito por todo el tracto gastrointestinal inducido por estrés (prueba de 6 horas de tiempo de tránsito)*

Métodos: Los animales utilizados en estos estudios son ratones CD-1 macho, con peso promedio de ~30 g. Procedimiento: Los ratones se alojaron en LAM en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, agua y comida *ad libitum*. El día antes de los experimentos, los ratones asignados al grupo de control “aclimatado” (no estresados) se colocaron en jaulas con fondo de malla de alambre individuales, y se les proporcionó comida y agua *ad libitum*. El grupo de control aclimatado estuvo en este nuevo entorno durante 16-18 h antes de comenzar la prueba. El día del experimento, los ratones asignados a los grupos experimentales se alojaron en jaulas y se transportaron a la sala de procedimiento y permanecieron en sus cajas hasta el comienzo de la parte del estudio correspondiente al tránsito. Se dosificaron compuestos a los ratones por vía intragástrica (el volumen permanece constante a 0,1 ml/10 g de peso corporal) por sonda oral 30 minutos antes de administrar carmín (un colorante rojo vital que no tiene las propiedades adsorbentes de medicamentos del carbón) (0,25 ml, carmín 6 % carmín en metilcelulosa 0,5 %). Después de administrar el marcador de carmín cada ratón se colocó en la jaula de ambiente nuevo. Una hora después de la administración de carmín, se registró la excreción de bolillas fecales de cada animal. A intervalos posteriores de una hora se examinaron las bolillas fecales para determinar la presencia de colorante carmín. Se registró el número de ratones que excretaron una bolilla fecal que contenía carmín al final de cada hora después de la administración de carmín, hasta que todos los ratones habían

5 excretado carmín en una bolilla fecal o al cabo de 6 h después de la administración de carmín, lo que primero sucediese. Una variante de este modelo de estrés por ambiente nuevo (NES) es utilizar los mismos procedimientos de administraciones de colorante y compuesto, pero con uso limitado (confinamiento en un pequeño tubo plástico durante 3 h) como fuente de estrés (RS=estrés de restricción) seguido de dos horas en una jaula individual (total de 5 horas de tiempo de tránsito fecal). Los datos se muestran en la Tabla XIII. Los datos originales son cuantales, es decir, un ratón en el grupo de tratamiento o bien presentó o bien no presentó un tránsito por todo el tracto gastrointestinal (excreción de heces coloreadas). Por tanto, la prueba de tránsito por todo el tracto gastrointestinal (MEGIT) de ratón puede realizarse por tanto en ratones que están todos aclimatados (sin estrés), en cuyo caso los datos se expresan como % de control (solamente vehículo) o en ratones que se han expuesto a NES o RS, en cuyo caso los datos se expresan como % del grupo correspondiente a NES o RS tratado con vehículo. Los datos se muestran en la Tabla XIII.

Tabla XIII

Ensayo de tránsito por todo el tracto gastrointestinal en ratones (MEGIT o MEGIT-NES o MEQIT-RS*)					
Comp. n.º	Dosis (mg)	Ruta	Tránsito por tracto gastrointestinal completo MEGIT-NES de 6 h (% NES)	Tránsito por todo el tracto gastrointestinal MEGIT de 6 h % control	Tránsito por todo el tracto gastrointestinal MEGIT-RS de 5 h(% RS)
4	20	p.o.			100
18	30	p.o.	80		
75	30	p.o.		125	
75	60	p.o.		0	
75	100	p.o.		0	
227	20	p.o.			100
242	20	p.o.			100
261	20	p.o.			103,6
270	20	p.o.			112,5
289	20	p.o.			14,1

* RS=estrés de restricción; NES=estrés ambiente nuevo

15

Ejemplo 10

Ensayo in vivo: Tránsito tracto gastrointestinal superior

20 Métodos: Los animales utilizados en estos estudios fueron ratones macho CD-1, peso medio de ~30 g. Los ratones se alojaron con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h, alimentos y agua *ad libitum*. El día del experimento, los ratones se asignaron a grupos experimentales, incluido un grupo de solo vehículo (=control). 30 min antes de la administración de colorante carmín, se dosificó a los animales vehículo o vehículo más compuesto; los ratones se volvieron a llevar a sus jaulas de después de la administración del medicamento. Después de la administración de carmín, los animales se volvieron a llevar a sus jaulas (no estresados) o se colocaron individualmente en las mismas jaulas de metal utilizadas en la excreción fecal o tránsito por todo el tracto gastrointestinal para inducir un estrés en ambiente nuevo. Una hora después de la administración de carmín, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical, el abdomen se abrió de modo midventral, se retiró el intestino delgado de píloro a ciego, se dividió el mesenterio para disponer el intestino en posición recta y plana, sin estirarlo. La longitud total de intestino y la longitud de intestino teñido con carmín se midieron para determinar el porcentaje del tracto gastrointestinal superior sobre el que se había producido el tránsito del modo siguiente: $\{(Longitud\ de\ intestino\ teñidos\ de\ carmín)/(longitud\ total\ del\ intestino)\} \times 100 = \% \text{ del tracto gastrointestinal superior}$. Los datos expresados eran promedios de grupo \pm SD (o s.e.m.) y datos expresados como % de control. Estadísticas: ANOVA con la prueba post-hoc de Tukey-Kramer y los promedios se consideraron significativamente diferentes cuando $P < 0,05$. Los datos se presentan en la Tabla XIV.

35

Tabla XIV

Prueba de tránsito gastrointestinal superior de ratón (MUGIT)			
Comp. n.º	Dosis (mg)	Ruta	Tránsito gastrointestinal superior (% control)
8	30	p.o.	77,3
17	30	p.o.	37,3
18	10	p.o.	99,6
18	50	p.o.	69,9
18	5	p.o.	94,2
18	25	p.o.	83,0
18	100	p.o.	41,2

18	30	p.o.	37,5
18	30	p.o.	53,1
48	30	p.o.	102,1
75	30	p.o.	71,1
75	60	p.o.	56,0
75	100	p.o.	45,6
227	30	p.o.	93,9
256	30	p.o.	89,7
261	30	p.o.	87,7
270	30	p.o.	96,5
287	30	p.o.	66,4
289	30	p.o.	76,4
315	30	p.o.	94,5

Ejemplo 11

Ensayo de hiperalgesia visceral

5

Método: Las ratas se conectaron permanentemente a electrodos EMG en los músculos de la pared abdominal anterior. La distensión de un globo intracolónico, utilizando un barostato, indujo un aumento en los registros que se relaciona con la presión. Se comparan las respuestas de control con una simulación de repetición 4 horas después de la administración de cimosano al colon (Figura 1). Se considera que los animales con respuestas visceromotoras 10 % más altas para al menos dos presiones de distensión presentan hiperalgesia visceral.

10

El compuesto 18 en 5 ratas con distensiones repetidas de 53 hPa (40 mmHg) administrado a 30 mg/kg, i.p., bloqueó la respuesta hiperalgésica a la distensión colorrectal después de administrar cimosano (Figura 2 y Figura 3).

15

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

20

25

30

35

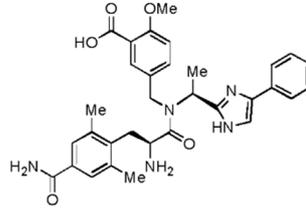
40

45

50

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o mejorar un trastorno mediado por el receptor de opioide δ o μ seleccionado de dolor o un trastorno gastrointestinal.

2. El uso de la reivindicación 1, en donde el dolor es dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con lesión de tejido estructural o blando, dolor relacionado con inflamación, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico o dolor visceral, y en donde el trastorno gastrointestinal es un síndrome diarreico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable predominantemente con diarrea o síndrome del intestino irritable alternante.

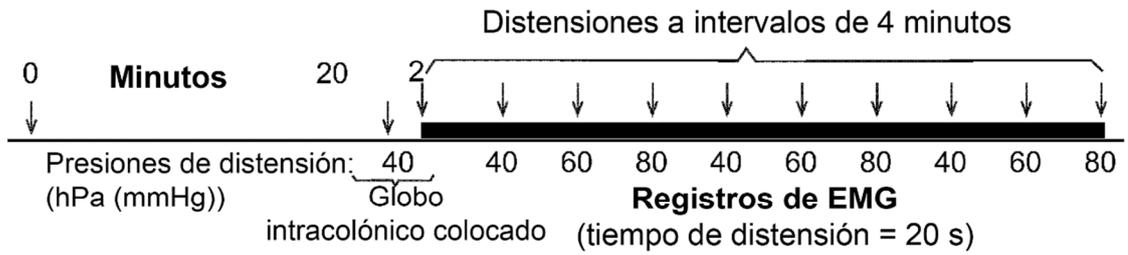
3. El uso de la reivindicación 1, en donde el dolor crónico es una condición de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, síndrome de dolor posterior a accidente cerebrovascular, o dolor de cabeza en racimo o migraña.

4. El uso de la reivindicación 1, en donde el trastorno gastrointestinal es un síndrome diarreico, síndrome del intestino irritable predominantemente con diarrea, síndrome del intestino irritable predominantemente con estreñimiento, síndrome del intestino irritable alternante, íleo y estreñimiento posoperatorio, o enfermedad inflamatoria del intestino.

5. El uso de la reivindicación 4, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

FIG. 1

Registros



Tratamiento con cimosano

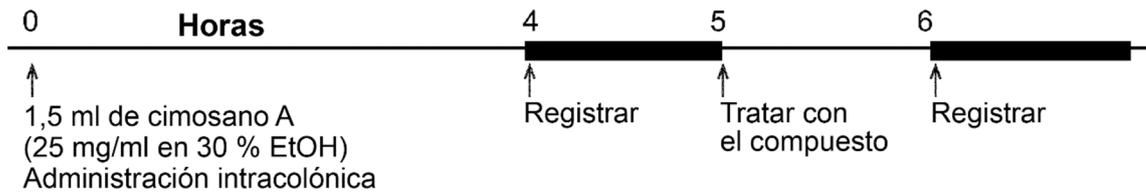


FIG. 2

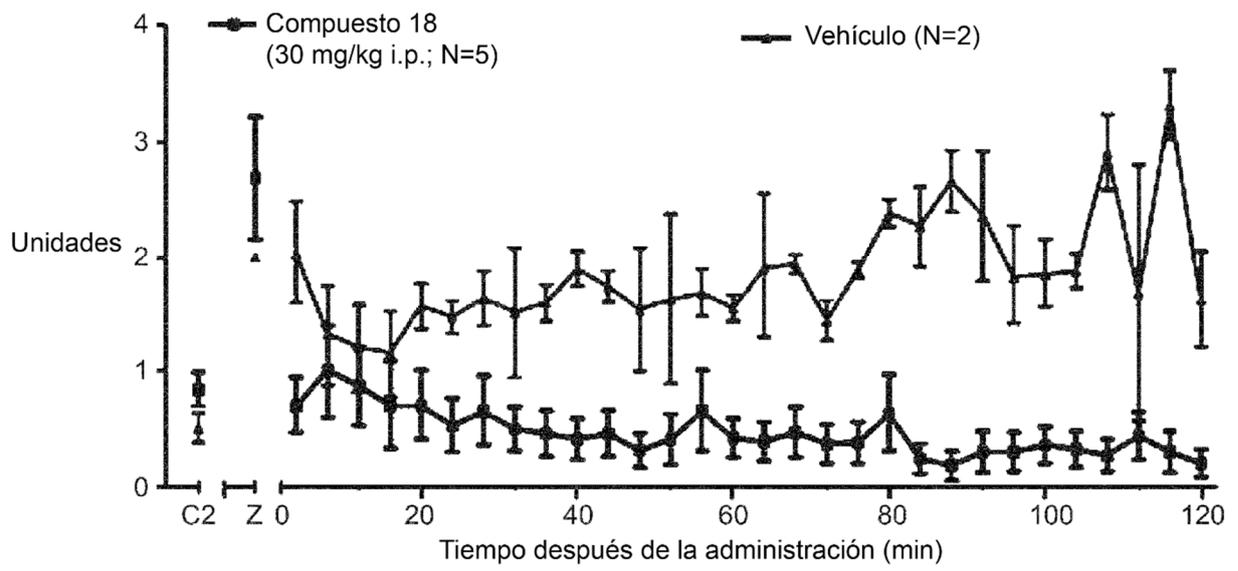
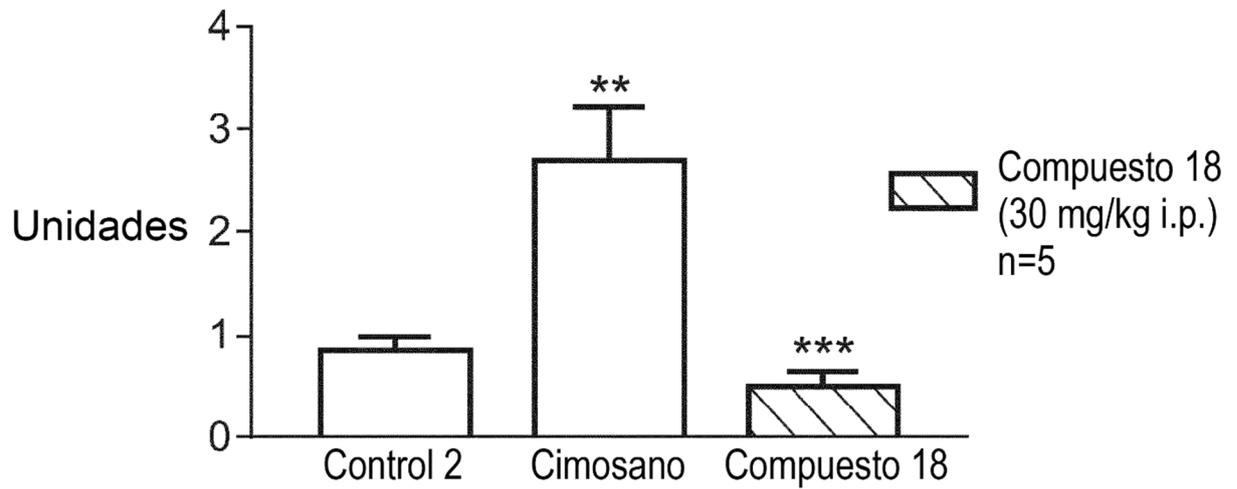


FIG. 3



** = $P < 0,01$ frente al Control 2

*** = $P < 0,001$ frente al Cimosano