



00 28934

SO
PA
II

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00028934 00000000

Folios: 62

Fecha (AMD): 2000-04-19 14:05:05

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SMITHKLINE BEECHAM PLC
SMITHKLINE BEECHAM S.p.A.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio INGLATERRA - ITALIA

Departamento o Estado MIDDLESEX - MILAN

Dirección NEW HORIZONS COURT - VIA, ZAMBELETTI

Ciudad BRENTFORD - BARANZATE Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO PODERES Nos. 15.346 y 17.063

Nombre GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad _____ Teléfono _____

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) Stephen Edward Clarke
Giulio Dondio - Luca Francesco Raveglia
Silvano Ronzoni

Identificación _____

Dirección Welwyn, Herts, Inglaterra- Milan, Italia- Milan Italia -
Milan, Italia

Ciudad _____ Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención NUEVOS COMPUESTOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

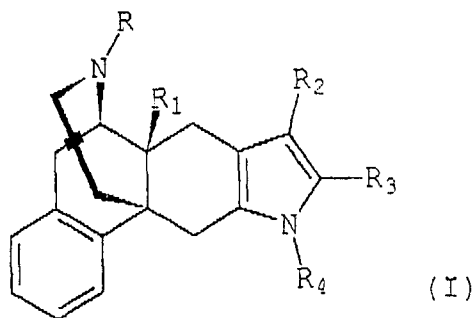
(33) País ITALIA (32) Fecha Abril 20, 1999 (31) No. Solicitud MI99A000816

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61 K 31/485

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Derivados morfínoídes condensados con heterociclos de fórmula (I)



tienen utilidad terapéutica como analgésicos, en la enfermedad colagenótica, como agentes antialérgicos y antiinflamatorios, protectores de la células cerebrales, en gastri-

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización antela SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

tis, diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, catarro, enfermedad mental, epilepsia, para la conservación de órganos durante operaciones de trasplante y para el tratamiento de los estados patológicos que pueden ser tratados habitualmente con agonistas del receptor opioide delta.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00328934 00000000

Folios: 62

Fecha (AMD): 2000-04-19 14:05:05

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176059-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,119
FECHA : ABRIL 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	919257	5,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL :	\$ 600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Nuevos compuestos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, en particular nuevos compuestos morfinoides, a procedimientos para su preparación y su uso en medicina.

5 La presencia de tres poblaciones de receptores opioides (μ , δ y κ) está actualmente bien establecida y documentada y la totalidad de los tres se describe que está presente en el sistema nervioso central y periférico de muchas especies, incluido el hombre (Lord J.A.H. et al., *Nature* 1977, 267, 495).

La activación de la totalidad de los tres subtipos de receptores opioides puede conducir a la antinocicepción en modelos de animales. En particular, estudios con agonistas δ péptidos han indicado que la activación del receptor δ produce antinocicepción en roedores, primates y puede inducir analgesia clínica en el hombre (D.E. Moulin et al., *Pain*, 1985, 23, 213). Existe una evidencia que sugiere una menor propensión de los agonistas δ a causar los efectos secundarios habituales asociados con la activación μ y κ Galligan et al., *J. Pharm. Exp.*, 1984, 229, 641).

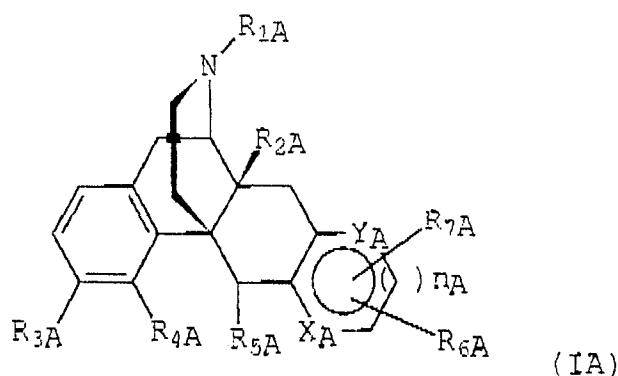
20 Las patentes de Estados Unidos números 5.223.507 y 5.225.417 (G.D. Searle & Co.) describen compuestos morfinoides bicíclicos condensados que se dice que son agonistas opioides δ que tienen utilidad terapéutica como agentes analgésicos.

La publicación de solicitud internacional número WO 94/07896 (Toray Ind. Inc.) describe compuestos morfinoides condensados con indol útiles como inmunosupresores y agentes antialérgicos y antiinflamatorios.

30 Las publicaciones de solicitudes internacionales números WO 96/02545 y WO 97/25331 (SmithKline Beecham S.p.A.) describen una nueva clase de derivados morfinoides condensados monoheterocíclicos sustituidos que se establece que son agonistas y antagonistas opioides δ potentes y se-

lectivos. Se establece que tienen una utilidad terapéutica potencial como analgésicos, entre otras.

El contenido del documento WO 96/02545 se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, incluidos los compuestos de fórmula (IA) como se define a continuación y en los ejemplos específicos descritos en el mismo:



en la cual:

10 R_{1A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₄₋₆, alquenilo C₃₋₅, arilo, aralquilo o furan-2- o -3-il-alquilo o (CH₂)_{m_A}COR_A en donde m_A es 1 a 5 y R_A representa hidroxí, alcoxi C₁₋₅, O-
15 alquenilo C₃₋₆ o alquilarilo o R_{1A} es un grupo A_A-B_A en el que A_A representa alquilenio C₁₋₁₀ y B_A representa arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

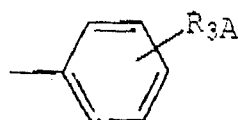
R_{2A} es hidrógeno, hidroxí o alcoxi C₁₋₅, preferentemente metoxi, halógeno, nitro, NR_{8A}R_{9A}, SR_{8A}, en donde R_{8A} y R_{9A}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno,
20 no, alquilo C₁₋₅, COR_{1A}, preferentemente acetilo;

R_{3A} es hidrógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₅, preferentemente metoxi, halógeno, SR_{8A}, preferentemente hidrógeno, nitro, NHR_{10A}, NR_{10A}R_{11A}, NHCOR_{10A}, NH₂SO₂R_{10A}, en donde R_{10A} y R_{11A}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno o
25 alquilo C₁₋₆, preferentemente metilo;

R_{4A} y R_{5A}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₅,

preferentemente metoxi, o pueden formar conjuntamente un grupo oxi (-O-);

R_{6A} es un grupo



- 5 en el que R_{3A} tiene el mismo significado anteriormente descrito, habiendo hasta tres R_{3A} en el anillo de fenilo, o R_{6A} es un grupo $C(Z_A)R_{12A}$, en el que Z_A es oxígeno o azufre, R_{12A} es alquilo C_{1-18} , alcoxi C_{1-18} o $NR_{13A}R_{14A}$, en donde R_{13A} y R_{14A} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo
- 10 C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{4-6} , alquenilo C_{3-6} , arilo, aralquilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o pueden formar conjuntamente un anillo alquilico C_{3-6} que puede estar interrumpido con un átomo de oxígeno o nitrógeno.
- 15 R_{7A} es hidrógeno, alquilo C_{1-18} , alquenilo C_{2-18} o es un grupo



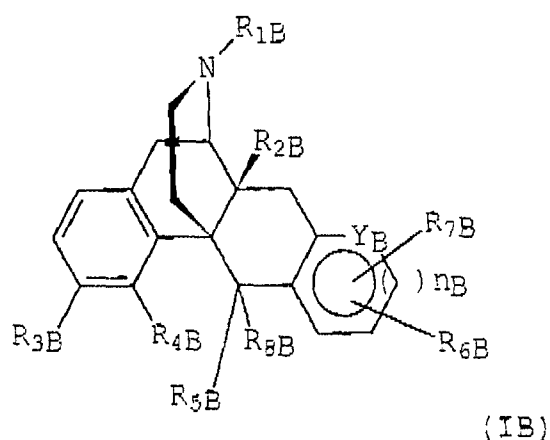
en el que R_{3A} tiene el mismo significado anteriormente descrito;

- 20 n_A es 0 ó 1;

cuando $n_A = 0$, entonces X_A e Y_A son independientemente NH, oxígeno, azufre o CH o un átomo de carbono sustituido con R_{6A} o R_{7A} ; y cuando $n_A = 1$, entonces X_A e Y_A son ambos N, o N y CH o un átomo de carbono sustituido con R_{6A} o R_{7A} .

- 25 El contenido del documento WO 97/25331 se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, incluidos los compuestos de fórmula (1B) como se define a continuación y en los Ejemplos específicos descritos en ese do-

cumento:



en la cual:

R_{1B} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{4-6} , estando cada uno de estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo cuando $C \geq 2$, alqueno C_{3-5} , arilo, aralquilo o furan-2- ó -3-il-alquilo o $(CH_2)_{mB}CIR_B$ en donde m_B es 0 a 5 y R_B representa alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , OC_{3-5} -alqueno o alquilarilo, $NR_{10B}R_{11B}$ en donde R_{10B} y R_{11B} pueden ser iguales o diferentes, y es cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilalquilo C_{4-6} , alqueno C_{3-5} , arilo o aralquilo; o R_{1B} es un grupo A_B-B_B en el que A_B representa alqueno C_{1-10} y B_B representa arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R_{2B} es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-5} , preferentemente metoxi, halógeno, nitro, $NR_{10B}R_{11B}$, SR_{10B} , en donde R_{10B} y R_{11B} tienen los mismos significados anteriormente descritos y, además R_{10B} es COR_{1B} , preferentemente acetilo;

R_{3B} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, preferentemente etilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , preferentemente metoxi, halógeno, preferentemente bromo o $(CH_2)_{mB}COR_B$ en donde m_B y R_B tienen los mismos significados anteriormente descritos, SR_{10B} , nitro, $NR_{10B}R_{11B}$, $NHCOR_{10B}$, $NHSC_2R_{10B}$, en donde R_{10B} y R_{11B} tienen el mismo significado anteriormente descrito, preferentemente hidrógeno o metilo;

R_{4B} y R_{5B} , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-5} , preferentemente metoxi, O-fenilo o pueden formar conjuntamente un grupo oxi (-O-); o R_{4B} junto con R_{3B} pueden formar un grupo metilendioxi (-OCH₂O-);

R_{6B} es un grupo



o un grupo heteroaromático de cinco o seis miembros, que contiene hasta tres heteroátomos tal como O, S y N, sustituido con R_{3B} , en el que R_{3B} tiene el mismo significado anteriormente descrito, habiendo hasta tres grupos R_{3B} en el anillo,

o R_{6B} es un grupo $C(Z_B)R_{12B}$, en el que Z_B es oxígeno o azufre, R_{12B} es alquilo C_{1-18} lineal o ramificado, hidroxí, alcoxi C_{1-18} lineal o ramificado, aralquilo o $NR_{13B}R_{14B}$, en donde R_{13B} y R_{14B} , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{4-6} , estando opcionalmente sustituidos cada uno de estos tres últimos grupos con hasta tres átomos de flúor o grupo hidroxí cuando C_{22} , alquenilo C_{3-6} , arilo, aralquilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido o R_{13B} y R_{14B} pueden formar conjuntamente un anillo alquílico C_{3-6} que puede estar interrumpido con un átomo de oxígeno o un grupo NR_{1B} en el que R_{1B} tiene el mismo significado anteriormente descrito,

o R_{6B} es un grupo $CH_2W_BD_B$, en el que W_B es oxígeno, azufre o NR_{14B} y D_B es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado o COR_{14B} , en donde R_{14B} se define como anteriormente y es preferentemente metilo;

o R_{6B} es un grupo $COCOR_{12B}$, en el que R_{12B} tiene el mismo significado anteriormente descrito, y es preferentemente

alcoxi C₁₋₁₅;

o R₆₂ es un grupo NR₁₂₂R₁₄₂, en el que R₁₂₂ y R₁₄₂ tienen el mismo significado anteriormente descrito, o R₁₂₂ puede ser un grupo (CH₂)_{m2}COR₂ en el que m₂ y R₂ tienen los mismos significados anteriormente descritos;

o R₆₂ es un grupo P(Z₂)R₁₂₂ en el que Z₂ y R₁₂₂ tienen el mismo significado anteriormente descrito, y preferentemente Z₂ = O y R₁₂₂ = alcoxi C₁₋₁₅;

o R₆₂ es un grupo S(O)_iR₁₂₂ en el que i = 1, 2 y R₁₂₂ tiene el mismo significado anteriormente descrito;

R₇₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, (CH₂)_{m2}COR₂ en donde m₂ y R₂ tiene los mismos significados anteriormente descritos, o es un grupo



15

o un grupo heteroaromático de cinco o seis miembros, que contiene hasta tres heteroátomos tal como O, S y N,, sustituido con R₃₂ en donde R₃₂ tiene el mismo significado anteriormente descrito;

20 R₈₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, preferentemente metilo; n₂ es 0 ó 1;

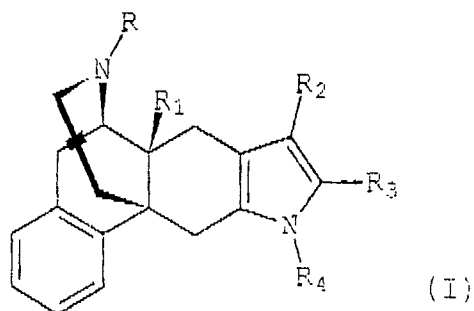
cuando n₂ = 0, entonces X₂ e Y₂ son independientemente oxígeno, azufre, CH o un átomo de carbono sustituido con R₆₂ o R₇₂ y NR₉₂, en donde R₉₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₄₋₆, estando opcionalmente sustituido cada uno de estos tres últimos grupos con un grupo hidroxilo cuando C22, o puede contener un grupo NR₁₀₂R₁₁₂ en el que R₁₀₂ y R₁₁₂ tienen el mismo significado anteriormente descrito, alquenilo C₂₋₅, arilo, aralquilo o (CH₂)_{m2}COR₂ en donde m₂ es 0 a 5 y R₂ representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₅, C-alquenilo C₃₋₆ o alquilari-

30

lo, $NR_{105}R_{113}$ en donde R_{105} y R_{113} pueden ser iguales o diferentes y son cada uno hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilalquilo C_{4-6} ; y cuando $nB = 1$, entonces X_2 e Y_2 son los dos N, o N y CH.

5 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que ciertos compuestos nuevos, algunos de los cuales caen dentro de los alcances genéricos de los documentos WO 96/02345 y WO 97/25531 no tienen actividad antagonista opioide delta pero son agonistas opioides delta potentes y selectivos y, por
10 lo tanto, pueden tener una utilidad terapéutica potencial como analgésicos, enfermedad colagenótica, como agentes anti-alérgicos y antiinflamatorios, protectores de células del cerebro, en gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, catarro, enfermedad mental, epilepsia,
15 para la conservación de órganos durante operaciones de trasplante y para el tratamiento de los estados patológicos que pueden ser habitualmente tratados con agonistas del receptor opioide delta. Se ha encontrado también sorprendentemente que ciertos de estos compuestos poseen una estabilidad metabólica especialmente superior y, por tanto, se
20 considera que son de un uso particular como agentes terapéuticos.

Consecuentemente, en un primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o un derivado del mismo,
en la cual:

R es hidrógeno o metilo;

R_1 es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-5} ;

R_2 es alquilo C_{1-6} ;

R_3 es un grupo $C(O)R_7$, en el que R_7 es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR_8R_9 , en donde R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R_8 y R_9 forman conjuntamente un anillo aromático de C_5 , anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

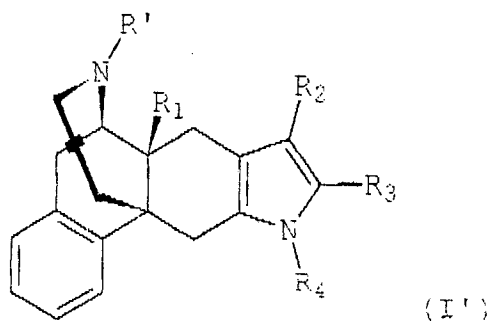
R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Adecuadamente, R_1 es hidrógeno, hidroxilo o metoxi.

Preferentemente, R_1 es metilo.

Adecuadamente, R_4 es hidrógeno o metilo.

Por tanto, la presente invención proporciona también un grupo de compuestos que caen completamente dentro de la fórmula (I), que son de fórmula (I')



o un derivado de los mismos,

en la cual:

R' es hidrógeno;

R_1 es hidrógeno, hidroxilo o metoxi;

R_2 es metilo;

R_3 es un grupo $C(O)R_7$, en el que R_7 es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR_8R_9 , en donde R_8 y R_9 son

cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R_8 y R_9 forman conjuntamente un anillo aromático de C_6 , anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

10 R_4 es hidrógeno o metilo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I') o un derivado del mismo, en la cual;

15 R' es hidrógeno;

R_1 es hidrógeno, hidroxilo o metoxi;

R_2 es metilo;

R_3 es un grupo $C(O)R_7$;

R_7 es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR_8R_9 , en donde R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo o (4-isopropilfenil)metilo, y;

R_4 es hidrógeno o metilo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I') o un derivado del mismo, en la cual

30 R' es hidrógeno;

R_1 es hidroxilo;

R_2 es metilo;

R_3 es un grupo $C(O)R_7$;

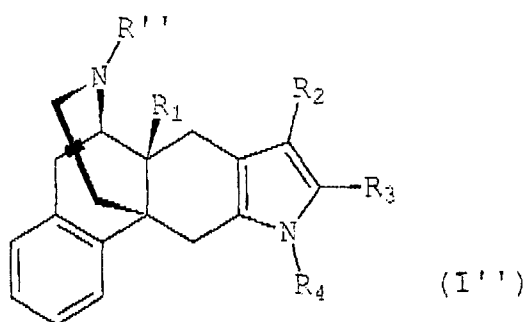
35 R_7 es NR_8R_9 en donde R_8 y R_9 forman conjuntamente un

anillo aromático de C₅; anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

R₄ es hidrógeno.

- 5 Preferentemente, R' es hidrógeno, R₁ es hidroxilo, R₂ es metilo, R₃ es C(O)N(iPr)CH₂Ph, y R₄ es hidrógeno.

Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente un grupo de compuestos que cae completamente dentro de la fórmula (I), que son de fórmula (I'')



10

o un derivado de los mismos,
en la cual:

R'' es metilo;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o metoxilo;

15

R₂ es metilo;

20

R₃ es un grupo C(O)R₇ en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R₈ y R₉ forman conjuntamente un anillo aromático de C₅, anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

25

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, R₄ es metilo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I'') o un derivado del mismo, en la cual

R'' es metilo;

5 R₁ es hidrógeno, hidroxilo o metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇ en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo, y;

15 R₄ es hidrógeno o metilo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I'') o un derivado del mismo, en la cual:

R'' es metilo;

20 R₁ es hidroxilo;

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇;

R₇ es NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ forman conjuntamente un anillo aromático de C₅, anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

R₄ es hidrógeno.

Preferentemente, R'' es metilo, R₁ es hidroxilo, R₂ es metilo, R₃ es C(O)N(iPr)CH₂Ph y R₄ es hidrógeno.

30 Los derivados adecuados de los compuestos de la invención son los derivados farmacéuticamente aceptables.

Los derivados adecuados de los compuestos de la invención incluyen sales y solvatos.

Los derivados farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sales farmacéuticamente aceptables y solvatos far-

35

macéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas tales como, por ejemplo, sales de aluminio o metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio o magnesio y amonio o amonio sustituido, por ejemplo, las que son alquilamina inferiores tales como trietilamina, hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina, cicloalquilaminas tales como biciclohexilamina o con procaina, dibencilpiperidina, N-bencil- β -feniletilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bideshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina o bases del tipo de piridina tales como piridina, colidina, quinina o quinolina.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen también sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tales como las proporcionadas por ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables proporcionadas por ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen el sulfato, nitrato, fosfato, borato, hidrocloruro, hidrobromuro e hidroyoduro.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables proporcionadas por ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen el acetato, tartrato, maleato, fumarato, malonato, citrato, succinato, lactato, oxalato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato, α -ceto-glutarato y α -glicerofosfato, acetato, fumarato, salicilato, mandelato y metanosulfonato.

Los disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los hidratos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos

están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Mediante "forma farmacéuticamente aceptable" se quiere indicar, entre otras cosas, un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza que excluye los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos y que no incluye ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normal.

Una forma sustancialmente pura contendrá generalmente al menos 50% (excluyendo los aditivos farmacéuticos normales), preferentemente 75%, más preferentemente 90% y, todavía más preferentemente, 95% del compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato.

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, que incluye tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de sales y solvatos, los restos adicionales iónicos y de disolvente deben ser también no tóxicos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener átomos quirales y/o enlaces múltiples y, por tanto, pueden existir en una o más formas estereoisómeras. La presente invención se extiende a la totalidad de tales formas, así como a sus mezclas, incluidos los enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y modificaciones racémicas.

Salvo que se indique otra cosa, los grupos alquilo citados en la presente memoria descriptiva, que incluyen los que forman parte de otros grupos, incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen hasta doce, adecuadamente hasta seis átomos de carbono. Estos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta cinco, adecuadamente hasta tres grupos seleccionados entre la lista que consiste en alcoxi, amino, carboxi y sus ésteres, ciano, hidroxilo y halógeno.

Salvo que se indique otra cosa, los grupos alquenoilo y alquinoilo citados en la presente memoria descriptiva incluyen grupos de cadena lineal o ramificada que contienen de

dos a doce, adecuadamente de dos a seis átomos de carbono. Estos grupos alquenilo y alquinilo pueden estar, opcionalmente sustituidos con hasta cinco, adecuadamente hasta tres grupos, incluidos los sustituyentes descritos con anterioridad para los grupos alquilo.

El documento 97/25331 describe procedimientos generales para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que R es hidrógeno. Los compuestos de fórmula (I) en la que R es hidrógeno se pueden preparar también a partir de compuestos de fórmula (I) en la que R es metilo.

Consecuentemente, la invención proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R es hidrógeno, procedimiento que comprende la desmetilación del átomo de nitrógeno de piperidilo de un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo.

En general, el compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo es convertido en su correspondiente formiato mediante reacción a una temperatura inicial adecuada con un cloroformiato adecuado en un disolvente adecuado, en presencia de un medio de separación de protones adecuado y es seguidamente calentado a una temperatura elevada adecuada durante un tiempo de reacción adecuado bajo una atmósfera inerte. Una temperatura inicial adecuada es 0-5°C. Los cloroformiatos adecuados son cloroformiato de vinilo y cloroformiato de tricloroetilo. Los disolventes adecuados son dicloroetano y cloroformo. Los medios supresores de protones adecuados son una esponja protónica o una base tal como bicarbonato de potasio. Una temperatura elevada adecuada es la temperatura de reflujo del disolvente. Los tiempos de reacción adecuados son los que están en el intervalo de 3-8 horas. Una atmósfera inerte adecuada es una atmósfera de nitrógeno. El derivado de formiato es aislado por medios convencionales tales como la evaporación del disolvente, disolución, lavado y reextracción seguida de separación del disolvente para producir el derivado de formiato deseado.

El derivado de formiato en bruto es seguidamente convertido en el compuesto de fórmula (I) en la que R es hidrógeno, por calentamiento en un disolvente adecuado en presencia de un medio ácido adecuado a una temperatura adecuada durante un período de tiempo adecuado. Los disolventes adecuados incluyen etanol y metanol. Los medios ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico y cloruro de amonio en presencia de cinc. Las temperaturas adecuadas incluyen la temperatura de reflujo del disolvente. Los tiempos de reacción adecuados incluyen los que están en el intervalo de 1-5 horas. El producto desmetilado es aislado por medios convencionales tales como filtración, separación del disolvente por evaporación, disolución y reextracción seguida de separación del disolvente. El producto en bruto puede ser purificado por medios convencionales tales como cromatografía. Se pueden emplear métodos convencionales de calentamiento y enfriamiento tales como baños de hielo/sal y mantas de calentamiento eléctrico.

En un aspecto preferido, una solución del compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo, en 1,2-dicloroetano, es añadida a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de cloroformiato de vinilo y esponja protónica en 1,2-dicloroetano. Cuando la adición está completa, la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 horas, seguidamente el disolvente se separa a vacío. El residuo se recoge en agua, acidificado y se extrae con dietil-éter. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separa a vacío. El producto en bruto resultante se disuelve en etanol que contiene 37% de HCl y la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 3 horas. El disolvente se separa a vacío, el residuo se recoge en agua y se extrae con dietil-éter. La fase acuosa es basificada y extraída con diclorometano. La fase orgánica se seca y el disolvente se separa a vacío. El compuesto en bruto de fórmula (I), en la que R es hidrógeno, se purifica seguidamente por cromatografía rápida.

En un aspecto preferido adicional, el compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo se disuelve en cloroformo y se añaden bicarbonato de potasio y cloroformiato de tri-cloroetilo. La mezcla de reacción se lleva a reflujo duran-
 5 te 4 horas y seguidamente se enfría a temperatura ambiente. El sólido se filtra y el disolvente orgánico se separa a vacío. El residuo se disuelve en metanol y se añade cloruro de amonio. La mezcla de reacción se lleva a reflujo, se añade cinc por partes y se continúa el reflujo durante 3
 10 horas. Después de enfriar, el sólido se separa por filtra- ción y el disolvente orgánico se separa a vacío. El residuo se recoge con solución de hidróxido de amonio y se extrae con acetato de etilo. Seguidamente se seca la fase orgánica y el disolvente se separa a vacío. El compuesto en bruto de
 15 fórmula (I), en la que R es hidrógeno, se purifica seguida- mente por cromatografía rápida.

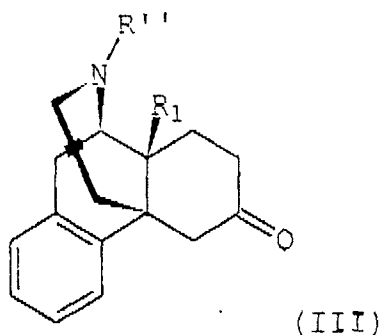
Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo se convierte en su correspondiente N-óxido por reacción con un agente oxidante en un disolvente ade-
 20 cuado, a una temperatura adecuada, durante un tiempo de reacción adecuado y bajo una atmósfera inerte adecuada. Un agente oxidante adecuado es ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA). Un disolvente adecuado es diclorometano. Las tem- peraturas adecuadas incluyen las que están en el intervalo
 25 de 0-25°C. Los tiempos de reacción adecuados incluyen los que están en el intervalo de 1-3 horas. Una atmósfera iner- te adecuada es una atmósfera de nitrógeno. El N-óxido es aislado por medios convencionales tales como lavado con una base acuosa, extracción con un disolvente orgánico, secado
 30 y separación del disolvente por evaporación. El N-óxido se usa sin purificación adicional. El N-óxido es reducido en un disolvente adecuado en presencia de un agente reductor adecuado a una temperatura adecuada y durante un período de tiempo adecuado. Los disolventes adecuados incluyen dicloro-
 35 metano. Los agentes reductores adecuados incluyen cloruro

de hierro (II). Las temperaturas adecuadas incluyen las que están en el intervalo de 0-25°C. Los tiempos de reacción adecuados incluyen los que están en el intervalo de 1-6 horas. El compuesto deseado de fórmula (I) en la que R es hidrógeno se aísla por medios convencionales tales como basificación, extracción, secado y separación del disolvente por evaporación. El producto puede ser purificado usando técnicas convencionales tales como cromatografía y titulación. Se pueden emplear métodos convencionales de calentamiento y enfriamiento tales como baños de hielo/sal y mantos de calentamiento eléctrico.

En un aspecto preferido, el compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo se disuelve en diclorometano anhidro bajo un atmósfera de nitrógeno a 5°C con agitación. Se añade por parte ácido m-cloroperbenzoico durante 30 minutos y se continúa la agitación durante 30 minutos adicionales. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se lava seguidamente con carbonato de potasio y se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se seca y el disolvente se separa a vacío para producir el correspondiente N-óxido. El N-óxido se disuelve en diclorometano. A esta solución se añade gota a gota una solución de cloruro de hierro (II) en agua, manteniendo una temperatura de 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se deja alcanzar a temperatura ambiente y se mantiene a esta temperatura con agitación durante 4 horas adicionales, siendo separado el disolvente a vacío. El residuo se recoge en dietil-éter, se añade etilendiamina y seguidamente solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrae dos veces con dietil-éter, las capas orgánicas se combinan, se secan y el disolvente se separa a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía rápida. El compuesto puro de fórmula (I) en la que R es hidrógeno es seguidamente triturado con diisopropil-éter en ebullición.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo y R₄ es hidrógeno, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula

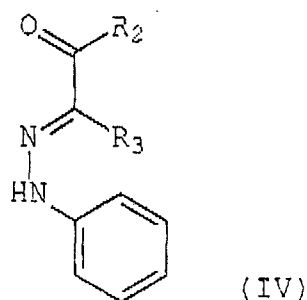
5 (III)



en la cual:

R'' es como se definió en la fórmula (I'') y R₁ es como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

10 la (IV)



en la cual:

R₂ y R₃ son como se definieron en la fórmula (I), en presencia de cinc y acetato de sodio en ácido acético, como se describe de forma general en la publicación Khimiya Gerot. Soed. 342 (1972) y, posteriormente, si es necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

15

(i) convertir un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo en otro compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo;

20

(ii) separar cualquier grupo protector necesario;

(iii) preparar un derivado apropiado del compuesto así formado.

En general, una solución del compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) y una base adecuada en un disolvente adecuado es calentada hasta una temperatura adecuada. Una base adecuada es acetato de sodio. Un disolvente adecuado es ácido acético. Una temperatura adecuada está en el intervalo de 60-100°C. Se añade polvo de cinc y la mezcla se calienta a una temperatura superior, en el intervalo de 90-130°C durante un período de tiempo adecuado. Un período de tiempo adecuado es 2-5 horas. La mezcla se vierte seguidamente sobre hielo, se basifica y se extrae con un disolvente orgánico adecuado. Un disolvente orgánico adecuado es acetato de etilo. La capa orgánica se extrae con un ácido mineral acuoso adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido, la capa acuosa se aísla, se basifica, por ejemplo, con hidróxido de amonio y se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano. La capa orgánica se seca y el disolvente se separa por evaporación. El producto en bruto se purifica seguidamente por medios convencionales, tales como cromatografía rápida y cristalización. Se pueden emplear métodos convencionales de calentamiento tales como mantos de calentamiento eléctrico.

En un aspecto preferido, el compuesto de fórmula (III), el compuesto de fórmula (IV) y acetato de sodio se disuelven en ácido acético y la solución se calienta a 80°C. Se añade polvo de Zn por partes y la mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 3,5 horas. La mezcla se vierte seguidamente en hielo, se basifica con hidróxido de amonio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico diluido, la capa acuosa se separa, se basifica con hidróxido de amonio y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El produc-

24

to en bruto así obtenido se purifica por cromatografía rápida y seguidamente se cristaliza.

Los compuestos de fórmula (III) se describen en la publicación *Helv. Chim. Acta* 65 2394-2404 (1982).

5 Los compuestos de fórmula (IV) se describen en la publicación *Organic Reactions* 10 3-142 (1959).

La conversión anteriormente mencionada de un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo en otro compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo incluye cualquier conversión que se pueda efectuar usando procedimientos convencionales pero, en particular, dichas conversiones incluyen convertir un grupo R_4 en otro grupo R_4 . Esta conversión se puede llevar a cabo usando cualquier método apropiado bajo condiciones determinadas por los grupos particulares escogidos. Una conversión adecuada de un grupo R_4 en otro grupo R_4 incluye convertir un grupo R_4 que representa hidrógeno en un grupo R_4 que representa alquilo; tal conversión se puede llevar a cabo usando un procedimiento de alquilación convencional, por ejemplo, tratando un compuesto apropiadamente protegido de fórmula (I) en la que R es metilo con un agente de alquilación adecuado tal como un haluro de alquilo, por ejemplo, un haluro de metilo, en presencia de una base fuerte adecuada tal como hidruro de sodio.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante reacción con los ácidos orgánicos o minerales apropiados.

Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar por cristalización o recristalización en el disolvente apropiado. Por ejemplo, los hidratos se pueden formar por cristalización o recristalización en soluciones acuosas, o soluciones en disolventes orgánicos que contienen agua.

30 Las sales o solvatos de los compuestos de fórmula (I) que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles como intermedios en la producción de sales o solvatos far-

macéuticamente aceptables. Consecuentemente, tales sales o solvatos forman también parte de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) que actúan como ligandos receptores delta selectivos pueden ser útiles en analgésicos o inmunosupresores para evitar el rechazo en el trasplante de órganos e injertos de piel, agentes antialérgicos y antiinflamatorios, protectores de las células cerebrales, para el tratamiento del abuso de drogas y alcohol, para disminuir la secreción gástrica y para el tratamiento de diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, catarro y depresión respiratoria, enfermedad mental, ataques epilépticos y otros trastornos neurológicos (denominados en lo sucesivo "estados". En particular, la actividad de los compuestos de fórmula (I) como agonistas delta en ensayos estándar indica que son de utilidad terapéutica potencial como agentes analgésicos para la mejora o eliminación del dolor. Los compuestos de la presente invención son útiles también en las enfermedades en las que está presente o de algún modo evidente en el estado patológico una alteración o disfunción de la red opioidérgica.

Consecuentemente, la presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado como una sustancia terapéutica activa.

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estados.

Tal medicamento, y una composición de esta invención, se pueden preparar mediante la mezcla de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Puede contener un dilu-

yente, aglutinante, material de carga, disgregante, agente aromático, agente colorante, lubricante o conservante de una manera convencional.

Estos excipientes convencionales pueden ser empleados, por ejemplo, como en la preparación de composiciones de agentes conocidos para tratar los estados.

Preferentemente, una composición farmacéutica de la invención está en forma de dosificación unitaria y en una forma adaptada para ser usada en los campos médico o veterinario. Por ejemplo, tales preparaciones pueden estar en una forma envasada acompañada de instrucciones escritas o impresas para ser usadas como un agente en el tratamiento de los estados.

El intervalo de dosificación adecuado para los compuestos de la invención depende del compuesto que va a ser empleado y del estado del paciente. Dependerá también, entre otras cosas, de la relación de potencia respecto a capacidad de absorción y de la frecuencia y vía de administración.

El compuesto o composición de la invención puede ser formulado para una administración poro cualquier vía, y está preferentemente en forma de dosificación unitaria o en una forma que un paciente humano pueda administrarse así mismo en una dosificación unitaria. Ventajosamente, la composición es adecuada para administración oral, rectal, tópica, parenteral, intravenosa o intramuscular. Las preparaciones pueden estar diseñadas para proporcionar una liberación lenta del ingrediente activo. Las composiciones, por ejemplo, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, viales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas, poro ejemplo, soluciones o suspensiones, o supositorios.

Las composiciones, por ejemplo, las adecuadas para administración oral, pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe,

goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de carga, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicerina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, almidón-glicolato de sodio o celulosa microcristalina; o agentes de compactación farmacéuticamente aceptables tales como lauril-sulfato de sodio.

Las composiciones sólidas se pueden obtener por métodos convencionales de mezcla, relleno, formación de comprimidos o similares. Se pueden usar también operaciones de mezcla repetida para distribuir el agente activo por todas las composiciones empleando grandes cantidades de materiales de carga. Cuando la composición está en la forma de un comprimido, polvo o pastilla, se puede usar cualquier vehículo adecuado para formular composiciones farmacéuticas sólidas, de los que son ejemplos estearato de magnesio, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, harina de arroz y yeso. Los comprimidos pueden estar revestidos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un revestimiento entérico. La composición puede estar también en la forma de una cápsula ingerible, por ejemplo, de gelatina que contiene el compuesto, si se desea, con un vehículo u otros excipientes.

Las composiciones para administración oral en forma de líquidos pueden estar en la forma, por ejemplo, de emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar presentadas como un producto seco para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes de ser usado. Tales composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitan o goma arábiga, vehículos acuosos o

no acuosos, que incluyen aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, por ejemplo, ésteres de glicerina o propilenglicol o alcohol etílico, glicerina, agua o solución salina normal; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromáticos o colorantes convencionales.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados también por una vía no oral. De acuerdo con los procedimientos farmacéuticos rutinarios, las composiciones pueden ser formuladas, por ejemplo, para una administración rectal en forma de un supositorio. Pueden ser formulados también para una presentación en una forma inyectable en una solución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa en un líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos o un aceite aceptable por vía parenteral o una mezcla de líquidos. El líquido puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes u otros conservantes, tampones o solutos para hacer la solución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes suspensores u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales formas se presentará en forma de dosificación unitaria tal como ampollas o dispositivos desechables para inyección o en formas multidosis tales como una botella de la que puede ser retirada la dosis apropiada o una forma sólida o concentrada que puede ser usada para preparar una formulación inyectable.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados también por inhalación, a través de las vías nasal u oral. Tal administración se puede llevar a cabo con una formulación para pulverización que comprenda un compuesto de la invención y un vehículo adecuado, opcionalmente puesto en suspensión, por ejemplo, en un propelente hidrocarbonado.

Las formulaciones para pulverización preferidas com-

prenden partículas de compuesto micronizado en combinación con un tensioactivo, disolvente o un agente dispersante para evitar la sedimentación de las partículas en suspensión. Preferentemente, el tamaño de partículas del compuesto es de aproximadamente 2 a 10 micrómetros. Un modo adicional de administración de los compuestos de la invención comprende el suministro transdermal utilizando una formulación de parches para la piel. Una formulación preferida comprende un compuesto de la invención dispersado en un adhesivo sensible a la presión que se adhiere a la piel, permitiendo así que el compuesto se difunda desde el adhesivo a través de la piel para el suministro al paciente. Para una velocidad constante de absorción percutánea, se pueden usar adhesivos sensibles a la presión conocidos en la técnica tales como caucho natural o silicona.

Como se mencionó anteriormente, la dosis eficaz de compuesto depende del compuesto particular empleado, el estado del paciente y de la frecuencia y vía de administración. Una dosis unitaria contendrá generalmente de 20 a 1.000 mg y, preferentemente, contendrá de 30 a 500 mg, en particular 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ó 500 mg. La composición puede ser administrada una vez o más veces al día, por ejemplo, 2, 3 ó 4 veces al día, y la dosis diaria total para un adulto de 70 kg estará normalmente en el intervalo de 100 a 3.000 mg. Alternativamente, la dosis unitaria contendrá de 2 a 20 mg de ingrediente activo y se administrará en dosis múltiples, si se desea, para proporcionar la dosis precedente. No se esperan efectos toxicológicos inaceptables con los compuestos de la invención cuando se administran de acuerdo con la invención.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento y/o profilaxis de estados en mamíferos, particularmente seres humanos, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento y/o profilaxis una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha determinado adicionalmente que los compuestos de la presente invención, cuando están isotópicamente marcados, por ejemplo con el isótopo C^{11} , tienen aplicación en técnicas tales como la tomografía de emisión de positrones (PET).

Consecuentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) cuando está isotópicamente marcada. La presente invención, por lo tanto, proporciona también el uso de compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) como herramientas de formación de imágenes y diagnóstico en PET.

Se ha determinado también que los compuestos de fórmula (IA) y los compuestos de fórmula (IB), cuando están isotópicamente marcados, por ejemplo con el isótopo C^{11} tienen aplicación en técnicas tales como tomografía de emisión de positrones (PET).

Consecuentemente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o fórmula (IB) cuando están isotópicamente marcados. La presente invención, por lo tanto, proporciona también el uso de compuestos isotópicamente marcados de fórmula (IA) o fórmula (IB) como herramientas de formación de imágenes y diagnóstico en PET.

Datos farmacológicos

La actividad de los compuestos de la presente invención como ligandos delta selectivos se determina en ensayos de unión de radioligandos usando receptores opioides humanos clonados delta, mu y kappa establemente expresados en líneas celulares, como se describe con posterioridad. Las células de CHO fueron sometidas a una transfección estable con cDNA que codifica los receptores opioides humanos delta y mu. Los clones se hicieron crecer en un cultivo en suspensión en medios exentos de suero. La selección se realizó por crecimiento en ausencia de nucleótidos. Los receptores

opioides humanos kappa fueron establemente expresados en células de HEK. Las células se hicieron crecer en adhesión en E-MEM complementado con 10% d FBS y L-glutamina 2 mM, y fue incluido G418 para la selección.

5 Se prepararon membranas como se describió previamente (J. Med. Chem. (1997), **40**, 3192). La unión del ligando delta preferencial [H^3]-[D-Ala², D-Leu⁵]-encefalina (DADLE) fue evaluada en su concentración de K_D (0,7 nM). La unión del ligando mu [H^3]-DAMGO (Eur. J. Pharmacol, **1.989**, 166, 213)
10 y el ligando kappa [H^3]-U69593 (Excerpta Medica, 1.990, 211) se llevaron a cabo a una concentración 0,5 nM. No se determinó ninguna unión específica en presencia de naloxona 10 μ M. Los datos de unión se expresaron como porcentaje de inhibición y cumplían la siguiente ecuación: $f(x) =$
15 $100 \cdot X / (IC_{50} + X)$ en la que X es el valor de la concentración de fármaco en frío. Los valores de IC_{50} obtenidos se usaron para calcular las constantes inhibitorias (K_I) consecuentemente a la relación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1.973, 22, 3099).

20 La actividad agonista/antagonista delta de los compuestos de la presente invención se determina en el bioensayo de cAMP en líneas celulares de CHO que expresan establemente el receptor opioide delta humano (h-DOR/CHO).

 Para el ensayo c-AMP, se incubaron células completas
25 de h-DOR/CHO con compuestos del ensayo en solución Krebs-Ringer 200 mM tamponada con HEPES que contenía (mM): NaCl (12,5), KCl (5), KH_2PO_4 (0,4), $MgSO_4$ (1,2), $CaCl_2$ (1,2), $NaHCO_3$ (25), glucosa (12) y IBMX (1). Las células fueron tratadas con forskolina 10 mM para estimular la síntesis de
30 cAMP.

 El contenido de cAMP se determinó usando un radio inmunoensayo [I^{125}]-cAMP de anticuerpo doble (Amersham RPA 509). Los datos fueron normalizados al contenido de proteínas.

Los compuestos más potentes descritos en la presente invención mostraron afinidades para el receptor delta que variaban en el intervalo de 0,5 a 200 nM con una selectividad delta que variaba en el intervalo de 20 a 1.500 veces con respecto a los otros tipos de receptores opioides. Estos compuestos mostraban también potentes propiedades agonistas delta en el bioensayo de inhibición de cAMP. Los agonistas delta selectivos (antagonizados por el naltrindol antagonista delta selectivo) mostraban valores de IC_{50} que variaban en el intervalo de 0,05 a 500 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 mostró una actividad agonista en la inhibición de cAMP estimulado por forskolina en células de h-DOR/CHO ($IC_{50} = 1,15$ nM) completamente antagonizada por el naltrindol antagonista delta selectivo (100 nM).

El ensayo plantar de carragenano en ratas (Pain 1.988, 32, 77) y el ensayo de Seltzer (Pain 1.990, 43, 205) fueron adoptados para evaluar la eficacia antinociceptiva de los compuestos de la presente invención.

La Tabla 1 muestra los datos de estabilidad metabólica relativa para los compuestos de fórmula (I') y sus análogos de N-metilo, es decir, los compuestos de fórmula (I''). La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención se determinó de la siguiente manera: los compuestos fueron incubados (37°C) a 0,5 μ M durante 30 minutos con proteína microsomal (a una concentración de 0,5 mg/ml) y un sistema de regeneración de NADPH (cofactor), el volumen de la incubación se constituyó hasta un total de 1 ml con tampón de fosfato de potasio 50 mM (pH 7,4).

Todos los componentes de la incubación, aparte del cofactor, fueron pre-incubados durante aproximadamente 5 minutos y seguidamente la reacción se comenzó mediante la adición de solución de cofactor. Se retiraron muestras de 50 μ l de la incubación a intervalos de 3 minutos y se colocaron en 200 μ l de acetonitrilo (que contenía un patrón in-

4
3

terno) para precipitar la proteína microsomal y terminar la reacción.

Todas las muestras fueron analizadas por LC/MS en cuanto al compuesto parental y patrón interno (I.S.) y los resultados se calcularon como relaciones de áreas picos: compuesto/I.S.

Las relaciones de las áreas picos se representaron gráficamente frente al tiempo y los valores del espacio intrínseco (CLint) se calcularon a partir de la curva de caída exponencial ajustada:

$$CLint \text{ (ml/min/g hígado)} = (k \cdot V \cdot \text{rendimiento microsomal}) / [\text{proteína}]$$

en la cual:

k = constante de velocidad a partir de la curva de caída exponencial

V = volumen de incubación (1 ml)

rendimiento microsomal = rendimiento de proteína microsomal estándar a partir de 1 g de hígado (52,5 mg)

[proteína] = concentración de proteína en cada incubación (0,5 mg/ml);

una solución que contenía 0,5 µM del compuesto sometido a estudio fue incubada con 0,5 mg de proteína microsomal de hígado durante 30 minutos a 37°C. Se tomaron muestras, la proteína se precipitó con acetonitrilo y se centrifugó antes del análisis por HPLC-MS.

34

Tabla 1

	in vitro	in vivo	
	Separación (microsomas humanos)	Separación	Biodispo- nibilidad absoluta
	CL (ml/min/g hígado)	CL (ml/min/kg)	F ipv (%)
Ejemplo 1	1,3		
Análogo de N-metilo	5,7		
Ejemplo 3	0,8	27±2	60±7
Análogo de N-metilo*	7,9	62±11	29±5
Ejemplo 4	3,3		
Análogo de N-metilo	6,8		
Ejemplo 5	2,0		
Análogo de N-metilo	3,3		
Ejemplo 6	<0,6		
Análogo de N-metilo	6,0		
Ejemplo 7	<0,6		
Análogo de N-metilo	1,6		
Ejemplo 8	5,9		
Análogo de N-metilo	8,1		
Ejemplo 9	4,5		
Análogo de N-metilo	21,0		
Ejemplo 10	5,2		
Análogo de N-metilo	5,3		
Ejemplo 11	13,0		
Análogo de N-metilo	32,0		

* Ejemplo 75 del documento WO 97/25531

- 5 Como se indicó anteriormente, algunos de los compues-
tos de la invención tienen una estabilidad metabólica supe-
rior. Se puede observar a partir de la Tabla 1 que los com-
puestos de la invención en los que R es hidrógeno muestran
una separación inferior, es decir, una estabilidad metabó-
lica superior que los correspondientes compuestos en los
10 que R es metilo. Además, la separación in vivo del Ejemplo
3 es inferior que la de su análogo de N-metilo. La biodis-
ponibilidad absoluta del Ejemplo 3 es también superior a la
de su análogo de N-metilo, indicando un bajo metabolismo
15 del primer paso.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no
la limitan en modo alguno:

Ejemplo 1

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)-aminocarbonil-8-metil-4b,5,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 2

5 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-bencil-N-isopropil)-aminocarbonil]-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrol

Ejemplo 3

10 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N,N-dietil)amino-carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 4

15 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-isopropil-N-bencil)amino-carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 5

20 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-bencil-N-etil)amino-carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 6

25 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-7-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il)carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 7

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-isobutil-carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

30 **Ejemplo 8**

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-fenil-N-etil)amino-carbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 9

36

[10R,4bS-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-etil-N-fenil)-aminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-(6H)-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 10

5 [10R,4bS-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-bencil-N-isopropil)aminocarbonil-6,8-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 11

10 [10R,4bS-(4b beta, 9a beta)]-7-7-(N-etil-N-bencil)aminocarbonil-6,8-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-(6H)-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 12

15 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-N-(cis-2,6-dimetil)-piperidinilcarbonil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 13

20 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[8N-bencil-N-etil)aminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-metoxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)fenanatro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 14

25 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-(4-trifluorometil)-fenilmetil-N-isopropil)aminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 15

30 [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-(3-fluoro)fenil-metil-N-isospropil)aminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hiroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 16

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-(4-bromo)fenil-metil-N-isopropil)aminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-

b]pirrol

Ejemplo 17

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-(4-isopropil)fenil-metil-N-isopropil)aminocarbonil]-
5 4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 18

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[(N-bencil-N-ciclohexil)aminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-
10 hidroxi-(6H)-8-metil-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 19

[10R, 4bR-(4bb, 9ab)]-7-(N,N-diisopropil)-aminocarbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-
15 hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol

Ejemplo 20

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-bencil-N-isopropil)aminocarbonil)8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-
20 b]pirrol

Ejemplo 21

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)carbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-
25 (iminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrol

Síntesis A

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)aminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-
30 b]pirrol (Ejemplo 1)

Una solución de 0,73 g (1,7 mmol) de [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)aminocarbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol en 200 ml de 1,2-

dicloroetano se añade a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 0,43 ml (5,0 mmol) de cloroformiato de vinilo y 0,546 g (2,5 mmol) de esponja protónica en 15 ml de 1,2 dicloroetano. Cuando la reacción se completa, la
5 mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 horas, seguidamente el disolvente se separa a vacío. El residuo se recoge en agua, se lleva a pH ácido con HCl 1 N y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separa a vacío. El producto en bruto resultante
10 (0,6 g) se disuelve en 10 ml de EtOH que contienen 0,6 ml de HCl al 37% y la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 3 horas, el disolvente se separa a vacío y el residuo se recoge en agua y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se basifica con NaOH 2 N y se extrae con CH₂Cl₂; la fase
15 orgánica se seca y el disolvente se separa a vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía rápida, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH conc. 79:15:1 respectivamente, produciendo 0,21 g de un sólido amorfo que se cristaliza en acetona, produciendo 0,11 g del compuesto del
20 título.

Síntesis B

Hidrocloreuro de [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-[8N-bencil-N-isopropil)aminocarbonil]-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrol (Ejemplo 2)
25

Se disolvieron 22,2 g de [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-bencil-N-isopropil)aminocarbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrol (0,046 moles) en 480 ml de CHCl₃ y 152 g (1,52 moles) de KHCO₃ y se añadieron 63,3 ml (0,46 moles) de cloroformiato de tricloroetilo. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el disolvente orgánico se separó a vacío. El residuo
30

resultante se disolvió en 600 ml de MeOH y se añadieron 59 g (1,10 moles) de NH_4Cl . La mezcla de reacción se calentó a reflujo, se añadieron por partes 60 g (0,92 moles) de Zn y el reflujo se continuó durante 3 horas. Después de enfriar, el sólido se separó por filtración y el disolvente orgánico se separó a vacío. El residuo se recogió con NH_4OH al 15% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida, eluyendo mediante $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. desde 95:5:0,5 hasta 80:20:0,5, produciendo 13 g (0,027 moles) de producto. El producto se disolvió en 200 ml de MeOH y se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ al 20% hasta $\text{pH} = 5$. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se separó a vacío. El residuo se llevó a ebullición en 100 ml de EtOH absoluto durante 1 hora. Después de enfriar, el producto se filtró, se lavó con EtOH absoluto y se secó produciendo 9,1 g (0,018 moles) del compuesto del título.

20

Síntesis C

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrol (Ejemplo 6)

25

Se disolvieron 0,435 g de [10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)carbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrol (0,93 mmol) en 2 ml de diclorometano anhidro. Bajo una atmósfera de nitrógeno y a 5°C , se añadieron por partes 0,21 g (0,97 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico durante 30 minutos. Se continuó la agitación durante 30 minutos adicionales a 5°C . La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 120 minutos. La mezcla de reacción

30

se lavó seguidamente con K_2CO_3 al 10% y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a vacío para producir 0,37 g del correspondiente N-óxido. El N-óxido se disolvió en 10 ml de diclorometano. A la solución resultante, se añadieron gota a gota 0,6 ml de $FeCl_2$ 1 M en agua, manteniendo una temperatura de 0°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura con agitación durante 4 horas adicionales, y seguidamente el disolvente se separó a vacío. El residuo se recogió en dietil-éter, se añadieron 0,7 ml de etilendiamina seguidos de 10 ml de NaOH 2,5 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con dietil-éter, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida, eluyendo mediante $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ conc. desde 86:10:0,6 hasta 80:20:1, produciendo 0,2 g del compuesto del título (rendimiento, 46%). El compuesto puro fue seguidamente titulado con diisopropil-éter en ebullición.

Síntesis D

[10R, 4bR-(4b beta, 9a beta)]-7-(N-bencil-N-isopropil)aminocarbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-hexahidro-9a-hidroxi-(6H)-10,4b-(iminoetano)fenantro[3,2-b]pirrol (Ejemplo 20)

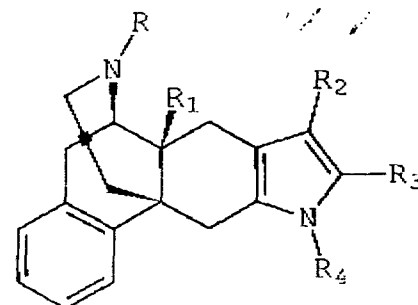
Se disolvieron 14-hidroxi-17-metilmorfinan-6-ona (10 g, 36,9 mmol), N-bencil-N-isopropil-2-fenilhidrazono-3-oxobutiramida (37,2 g, 110,7 mmol), AcONa (9,1 g, 110,7 mmol) en AcOH (200 ml) y la solución se calentó a 80°C. Se añadió por partes polvo de Zn (14,5 g, 221,4 mmol) y seguidamente la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 3,5 horas. La mezcla fue seguidamente vertida en hielo, se basificó con NH_4OH al 30% y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con HCl al 5%; la capa acuosa se sepa-

41

ró, se basificó con NH_4OH al 30% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material en bruto así obtenido se purificó por cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice de malla 230-400, utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ al 30% 94:4:0,5 y seguidamente se cristalizó en $i\text{-Pr}_2\text{O}$ /acetona para producir 11,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Tabla 2

42



Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
1	H	OH	Me	CON(iPr) ₂	H	A	155-160 (base libre, acetona)	A) 422 (MH+) B) 322; 304; 275; 168	A) ASI PPOS; TSQ 700; MeOH/pulver iz., 4,5 kV/succion. ; 60V/capilar idad 220°C B) ESI DAU+422 (Gas de co- lisión: ar- gón)	(CDCl ₃): 8,20 (s an- cho, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,09 (m, 3H); 3,92-3,82 (m, 2H); 3,50 (dd, 1H); 3,28 (d ancho, 1H); 3,15 (d, 1H); 2,89 (d, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,41 (d, 1H); 2,31 (d, 1H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,70 (s ancho, 2H); 1,30 (3, 12H); 1,25 (m, 1H).

[Handwritten signature]

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
2	H	OH	Me	CON(IpR) CH ₂ Ph	H	B	>250 (·HCl, EtOH)	470 (MH ⁺)	ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulv. 4,5 kV/succion.: 60 v/capilaridad 220°C	CDCl ₃ : 8,38 (s ancho, 1H); 7,25-7,12 (m, 6H), 7,08 (m, 3H), 4,69 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,42 (m, 1H), 3,09 (s ancho, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,10 (d, 1H); 3,09 (d, 1H); 2,81 (d, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,41 (d, 1H); 2,31 (d, 1H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,91 (s, 3H); 1,60 (s ancho, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,20 (d, 3H); 1,10 (d, 3H).
3	H	OH	Me	CON(Et) ₂	H	B	>240 (base li- bre, acetona)	A) 394 (MH ⁺) B) 321; 303; 260; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulv. 4,5 kV/succion.: 60 v/capilaridad 220°C (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃): 8,45 (s ancho, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,09 (m, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,49 (dd, 1H), 3,39 (m, 2H); 3,24 (d, 1H), 3,17 (d, 1H); 3,14 (d, 1H); 2,88 (d, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,42 (d, 1H); 2,31 (d, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H); 1,82 (s, 3H); 1,75 (s ancho, 2H); 1,22 (m, 1H); 1,11 (t, 6H).

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
4	H	H	Me	CON(iPr)C	H	B	145-148 (base libre, triturada con iPr ₂ O)	A) 454 (MH+) B) 454; 305; 276; 134	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/pulveriz. 4,5 kV/succion. 60V/capilaridad 220°C b) ESI DAU+454 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃): 8,91 (s ancho, 1H); 7,30-7,05 (m, 9H); 4,58 y 4,50 (ABq, 2H); 4,40 (m, 1H); 3,65 (s ancho, 1H); 3,42 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H); 3,11 (m, 2H); 2,71 (dt, 1H); 2,58 (d, 1H); 2,28-2,15 (m, 2H); 2,01 (dt, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,86 (m, 2H); 1,62 (d, 1H); 1,20 (d, 3H); 1,16 (d, 3H).
5	O	OH	Me	CON(Et)- CH ₂ Ph	H	B	155-160 (base libre, triturada con iPr ₂ O/iPrOH=9/1)	A) 456 (MH+) B) 353; 335; 321; 303; 170.	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/pulveriz. 4,5 kV/succion. 60V/capilaridad 220°C b) ESI DAU+456 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃): 8,45 (s ancho, 1H); 7,37-7,18 (m, 6H); 7,08 (m, 3H); 4,78 (3, 1H); 4,52 (d, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,49 (dd, 1H); 3,29 (m, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,14 (d, 1H); 3,12 (d, 1H); 2,87 (d, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,41 (d, 1H); 2,31 (d, 1H); 2,22- 2,12 (m, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,70 (s ancho, 2H); 1,22 (m, 1H); 1,09 (t, 3H).

45

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
6	H	OH	Me	2-isoqui- nolina	H	C	>250 (base li- bre, triturada con acetona)	A) 454 (MH) B) 436; 335; 321; 303; 170.	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+454 (Gas de colisión: argón)	{DMSO, 373 K}: 10,05 (s ancho, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,28-7,00 (m, 8H); 4,63 y 4,59 (ABq, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,49 (dd, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,21 (d, 1H); 3,12 (d, 1H); 2,90-2,69 (m, 5H); 2,51 (m, 1H); 2,38 y 2,31 (ABq, 2H); 2,20 (dt, 1H); 1,82 (s, 3H); 1,15 (d, 1H).
7	H	OH	Me	COiBu	H	B	170-175 (base libre, triturada con Et ₂ O)	a) 379 (MH+) b) 379; 361; 344; 332; 277; 170.	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+379 (Gas de colisión: argón)	{CDCl ₃ , 333 K}: 9,30 (s ancho, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,98 (m, 3H); 3,42 (dd, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,15 (d, 1H); 3,11 (d, 1H); 2,90 (d, 1H); 2,67 (m, 2H); 2,50-2,30 (m, 4H); 2,20-2,10 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 1,75 (s ancho, 2H); 1,20 (d, 1H); 0,89 (t, 6H).

48

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
8	H	OH	Me	CON(Et)Ph	H	B	>250 (·HCl, triturado con acetona)	A) 442 (MH+) B) 442; 424; 353; 321; 303; 170.	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+442 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃ , como base): 7,50 (s ancho, 1H); 7,35-7,18 (m, 3H); 7,12-7,00 (m, 6H); 3,93 (m, 2H); 3,45 (dd, 1H); 3,15 (d, 1H); 3,08 (d, 1H); 2,87 (d, 1H); 2,75 (d, 1H); 2,65 (m, 2H); 2,30 (d, 1H); 2,19 (d, 1H); 2,15-2,02 (m, 1H); 1,62 (s, 3H); 1,60 (s ancho, 2H); 1,15 (m, 1H); 1,15 (t, 3H)
9	H	OH	Me	COiBu	H	B	108-112 (base libre, triturada con iPr ₂ O)	A) 440 (MH+); 305 B) 305; 288; 276; 260; 134	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+440 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃): 8,20 (s ancho, 1H); 7,32-7,03 (m, 9H); 4,71 (d, 1H); 4,59 (d, 1H); 3,51-3,27 (m, 5H); 2,89 (d, 1H); 2,80-2,60 (m, 5H); 2,35 (dd, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,78 (dt, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,09 (t, 3H).

Xf

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
10	H	OH	Me		Me	B	{base libre, sólido amorfo}	A) 484 (MH+) B) 484; 466; 399; 297; 170; 91	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+484 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃ , 338 K): 7,25-7,05 (m, 9H); 4,64 (d, 1H); 4,50-4,40 (m, 2H); 3,50 (dd, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,29 (d, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,19 (d, 1H); 2,74 (m, 3H); 2,44 (d, 1H); 2,30 (d, 1H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,60 (s anchº, 2H); 1,28 (m, 2H); 1,19 (d, 6H).
11	H	H	Me	CON(ET)CH ₂ Ph	Me	B	110-112 (base libre, triturada con iPr ₂ O)	A) 454 (MH+); 305 B) 454; 425; 383; 319; 290; 283; 212; 192; 143; 91	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH(pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAU+454 (Gas de colisión: argón)	(CDCl ₃ , 343 K): 7,30-7,05 (m, 9H); 4,68 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,50-3,30 (m, 5H); 2,98 (d, 1H), 2,88-2,68 (m, 2H); 2,52 (d, 1H); 2,36 (dd, 1H); 2,30-1,85 (m, 4H); 1,80 (s, 3H); 1,61 (d, 1H); 1,08 (t, 3H).

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
12	H	OH	Me	CO (cis-2,6-dimetil-piperidina)	H	B	>240 (base libre, triturada con Et ₂ O)	A) 434 (MH+); B) 321; 303; 274; 260; 2476; 168	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH (pulver. 4,5 kV/succion.: 60 V/capilaridad 220°C B) ESI DAI+434 (Gas de colisión: argón)	{CDCl ₃ }: 8,15 (s ancho, 1H); 7,20 (m, 1H); 7,08 (m, 3H); 4,45-4,30 (m, 2H); 3,90 (s ancho, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,16 (d, 1H); 3,11 (d, 1H); 2,90 (d, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,41 (d, 1H); 2,31 (d, 1H); 2,22-2,12 (m, 1H); 1,09-1,50 (m, 7H); 1,81 (s, 3H); 1,22 (d, 3H); 1,21 (m, 1H); 1,20 (d, 3H).
13	H	OMe	Me	CON(Et)CH ₂ Ph	H	B	190-200 (base libre, triturada con iPr ₂ O)	A) 484 (MH+); 305 B) 484; 452; 367; 335; 303	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C B) CID Offset = 70 mV	{CDCl ₃ }: 8,49 (s ancho, 1H); 7,22-7,05 (m, 9H); 4,59 y 4,50 (ABq, 2H); 4,39 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,11 (d, 1H); 3,91 (d, 1H); 3,85 (dd, 1H); 2,65 (dt, 1H); 2,60 (d, 1H); 2,31 (dt, 1H); 2,15 (s ancho, 1H); 2,10 (d, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,19 (m, 1H); 1,19 (d, 6H).

48

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
14	H	OH	Me	CON(iPr)C H ₂ PhpCF ₃	H	B	160-165 (base libre, triturada con iPr ₂ O)	A) 538 (MH+) B) 538; 520; 353; 335; 303	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C B) CID Offset = 70 mV	(CDCl ₃): 8,50 (s ancho, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,17-7,03 (m, 4H); 4,69 (d, 1H); 4,49 (m, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,41 (s ancho, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,22 (d, 1H); 3,12 (d, 1H); 3,10 (d, 1H); 2,77 (d, 1H); 2,70 (m, 2H); 2,40 y 2,31 (ABQ, 2H); 2,20-2,10 (m, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,70 (s an- cho, 1H); 1,19 (m, 1H); 1,19 (d, 6H).
15	H	OH	Me	CON(iPr)C H ₂ Ph	H	A	>250 (·HCl, tri- turado con Et ₂ O)	A) 488 (MH+); 305 B) 488; 470; 393; 353; 335.	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C B) CID Offset = 70 mV	(CDCl ₃): 8,70 (s ancho, 1H); 7,25-6,99 (m, 7H); 6,85 (dt, 1H); 4,59 y 4,48 (ABq, 2H); 4,43 (m, 1H); 4,41 (s ancho, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,10 (d, 1H); 3,01 (d, 1H); 2,75 (d, 1H); 2,68 (m, 2H); 2,40 y 2,30 (ABq, 2H); 2,18-2,05 (m, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,65 (s an- cho, 1H); 1,19 (m, 1H); 1,19 (d, 6H).

50

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
16	H	OH	Me	CON(iPr)C H ₂ PhpBr	H	A	>250 (-HCl, tri- turada con Et ₂ O/acetona)	A) 548 (MH+) B) 548; 353; 335; 321; 303	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C B) CID Offset = 70 mV	(CDCl ₃): 8,50 (s ancho, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,17- 7,03 (m, 6H); 4,60 (d, 1H); 4,41 (m, 1H); 3,99 (d, 1H); 3,98 (s ancho, 1H); 3,50 (dd, 1H); 3,20 (d, 1H); 3,11 (d, 1H); 3,09 (d, 1H); 3,81 (d, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,41 y 2,31 (ABq, 2H); 2,20-2,09 (m, 1H); 1,90 (s, 3H); 1,70 (s ancho, 1H); 1,20 (m, 1H); 1,19 (d, 3H); 1,18 (d, 3H).
17	H	OH	Me	CON(iPr)C H ₂ Ph	H	A	165-170 (base libre, triturado con iPr ₂ O)	A) 511 (MH+);	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C	
18		OH	Me	CON(Cy)- CH ₂ Ph	H	B	170-165 (base libre, triturado con iPr ₂ O)	A) 509 (MH+)	A) ESI POS; AQA; MeOH/pulver. 3 kV/succion.: 20 V/sonda 135°C	

22

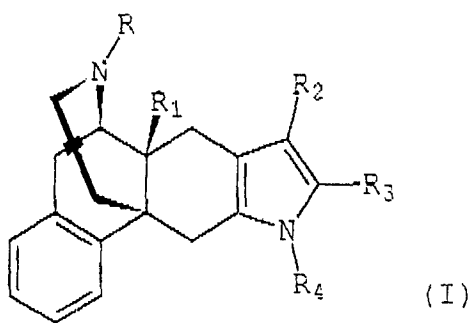
51

Ej.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Síntesis	PF (°C) (cristalización disolvente)	MS m/z	Condiciones MS	RMN (δ ppm)
19	Me	OH	Me	CON(iPr) ₂	H	D				
20	Me	OH	Me	CON(iPr)C H ₂ Ph	H	D	238-240 (iPr ₂ O/acetona)	A) 484 (MH+); B) 484; 335; 317; 274; 218; 182.	A) ESI POS, TSQ 700; disolven- te; meta- nol/pulver. 4,5 V/succion. 60 V/capila-ridad 220°C; B) ESI DAU+480 (Gas de colisión: ar- gón)	(CDCl ₃): 8,10 (s ancho, 1H); 7,25-7,12 (m, 6H); 7,08 (m, 3H); 4,69 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,42 (m, 1H); 3,30-2,90 (m, 5H); 2,40 (s, 3H); 2,50- 2,30 (m, 3H); 2,25-2,10 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,30-1,10 (m, 7H).
21	Me	OH	Me	2-iso- quinolina	H	D				

52

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o un derivado del mismo,
en la cual:

R es hidrógeno o metilo;

R₁ es hidrógeno, hidroxil o alcoxi C₁₋₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆;

10 R₃ es un grupo C(O)R₇, en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉, en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-
15 fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R₈ y R₉ forman conjuntamente un anillo aromático de C₅, anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

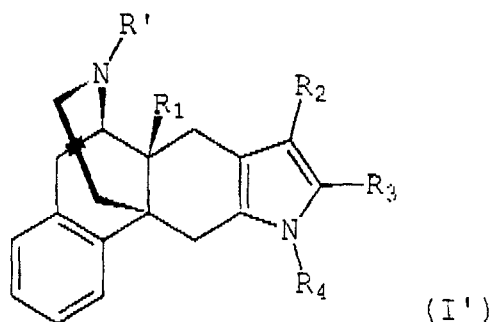
R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₁ es hidrógeno, hidroxil o metoxil.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₂ es metilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₄ es hidrógeno o metilo.

5. Un compuesto de fórmula (I')



o un derivado de los mismos,

5 en la cual:

R' es hidrógeno;

R₁ es hidrógeno, hidroxí o metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇, en el que R₇ es iso-propilo,
 10 iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉, en donde R₈ y R₉ son
 cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo,
 iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo,
 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-
 fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo,
 15 (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-
 isopropilfenil)metilo o R₈ y R₉ forman conjuntamente un
 anillo aromático de C₅, anillo que está condensado en las
 posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un ani-
 llo de 2-isoquinolinilo, y;

20 R₄ es hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto de fórmula (I') según la reivindica-
 ción 5, en la que:

R' es hidrógeno;

R₁ es hidrógeno, hidroxí o metoxi;

25 R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇;

R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o
 NR₈R₉, en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hi-

54

drógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo o (4-isopropilfenil)metilo, y;

R_4 es hidrógeno o metilo.

7. Un compuesto de fórmula (I') según la reivindicación 5, en la cual:

10 R' es hidrógeno;

R_1 es hidroxilo;

R_2 es metilo;

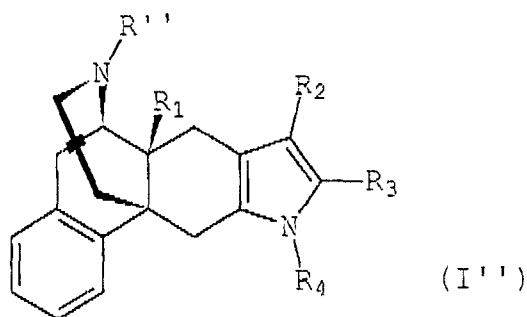
R_3 es un grupo $C(O)R_7$;

15 R_7 es NR_8R_9 en donde R_8 y R_9 forman conjuntamente un anillo aromático de C_5 ; anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

R_4 es hidrógeno.

8. Un compuesto de fórmula (I') según la reivindicación 5, en la que R' es hidrógeno, R_1 es hidroxilo, R_2 es metilo, R_3 es $C(O)N(iPr)CH_2Ph$ y R_4 es hidrógeno.

9. Un compuesto de fórmula (I'')



25 o un derivado de los mismos, en la cual:

R'' es metilo;

R_1 es hidrógeno, hidroxilo o metoxi; ,

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇ en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R₈ y R₉ forman conjuntamente un anillo aromático de C₃, anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10. Un compuesto de fórmula (I'') según la reivindicación 9, en la que R₄ es metilo.

11. Un compuesto de fórmula (I'') según la reivindicación 9, en la cual:

R'' es metilo;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o metoxi;

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇ en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo, y;

R₄ es hidrógeno o metilo.

12. Un compuesto de fórmula (I'') según la reivindicación 9, en la cual:

R'' es metilo;

R₁ es hidroxilo;

R₂ es metilo;

R₃ es un grupo C(O)R₇;

56

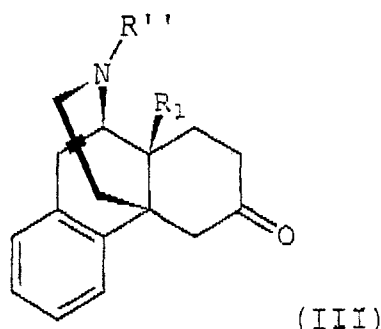
R_7 es NR_8R_9 en donde R_8 y R_9 forman conjuntamente un anillo aromático de C_5 , anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isquinolinilo, y;

5 R_4 es hidrógeno.

13. Un compuesto de fórmula (I'') según la reivindicación 9, en la que R'' es metilo, R_1 es hidroxilo, R_2 es metilo, R_3 es $C(O)N(iPr)CH_2Ph$ y R_4 es hidrógeno.

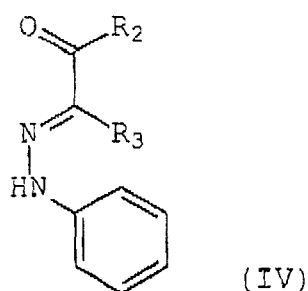
14. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R es hidrógeno, procedimiento que comprende la desmetilación del átomo de nitrógeno de piperidilo de un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo y R_4 es hidrógeno, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III):



20 en la cual:

R'' es como se definió en la fórmula (I'') y R_1 es como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IV)



en la cual:

R₂ y R₃ son como se definieron en la fórmula (I) y, posteriormente, si es necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas opcionales:

5 (i) convertir un compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo en otro compuesto de fórmula (I) en la que R es metilo;

 (ii) separar cualquier grupo protector necesario;

 (iii) preparar un derivado apropiado del compuesto así
10 formado.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado como una sustancia terapéutica activa.

15 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la elaboración de un medicamento para ser usado como un analgésico, un inmunosupresor para evitar el rechazo en trasplante de órganos e injertos de piel, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio, un protector de las células cerebrales, un agente para
25 tratar el abuso de drogas y alcohol, para ser usado en gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, catarro, enfermedad mental y epilepsia y enfermedades en las que es evidente una alteración o disfunción de la red opioide.

30 19. Un método para el tratamiento y/o profilaxis en mamíferos, particularmente seres humanos, de estados terapéuticos según la reivindicación 8, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento y/o profilaxis una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera
35 de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal o solvato far-

macéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de fórmula (I) cuando está isotópicamente marcado.

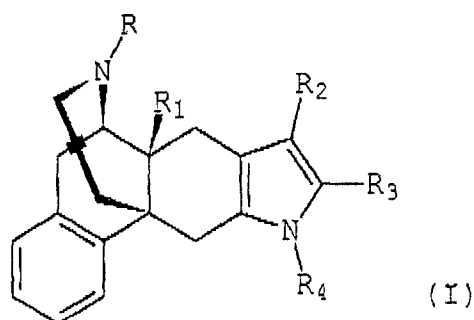
21. Uso de compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) como herramientas de formación de imágenes y de diagnóstico en PET.

22. Un compuesto de fórmula (IA) o fórmula (IB) cuando está isotópicamente marcado.

23. Uso de compuestos isotópicamente marcados de fórmula (IA) o fórmula (IB), como herramientas de formación de imágenes y diagnóstico en PET.

Resumen

Derivados morfinoides condensados con heterociclos de fórmula (I)



5 tienen utilidad terapéutica como analgésicos, en la enfermedad colagenótica, como agentes antialérgicos y antiinflamatorios, protectores de la células cerebrales, en gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, catarro, enfermedad mental, epilepsia, para la conservación de órganos durante operaciones de trasplante y
10 para el tratamiento de los estados patológicos que pueden ser tratados habitualmente con agonistas del receptor opioide delta.

28

60

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

SMITHKLINE BEECHAM PLC
SMITHKLINE BEECHAM S.p.A.

(31) No. DE SOLICITUD: MI99A000816

(72) INVENTOR/ES:

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Abril 20, 1999

Stephen Edward Clarke - Giulio Dondio
Luca Francesco Raveglia - Silvano Ronzoni

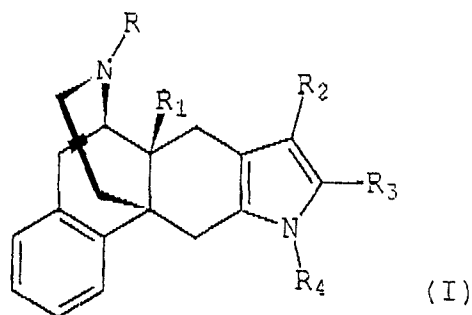
(33) PAÍS: ITALIA

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVOS COMPUESTOS

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un derivado del mismo,
en la cual:

R es hidrógeno o metilo;

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆;

R₃ es un grupo C(O)R₇, en el que R₇ es iso-propilo, iso-butilo, etoxi, iso-butoxi o NR₈R₉, en donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etilo, iso-propilo, iso-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, o-piridilmetilo, 2,6-dimetilpiperidilo, 2,5-dimetilpiperazilo, 2-(1-fenilbutilo), (4-fluorofenil)metilo, (3-fluorofenil)metilo, (4-bromofenil)metilo, (4-trifluorometilfenil)metilo, (4-isopropilfenil)metilo o R₈ y R₉ forman conjuntamente un anillo aromático de C₅, anillo que está condensado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenilo para formar un anillo de 2-isoquinolinilo, y;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS P/

Radicacion : 00028934 00000000

Folios: 62

Fecha (AMD): 2000-04-19 14:05:05

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 52 []
- Resumen 59 []
- Comprobante de Pago 4 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-028934

Fecha: 25 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 8 de noviembre de 1996,
del folio 88.398 al folio 88.401 del
libro de Protocolo N° 304, obra el poder
N° 17.063 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM S.P.A.

domiciliado(a) en Vía Zambelletti, 10021
Baranzate, Milán - Italia

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismo.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.

65
63

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-028934

Fecha: 25 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993 _____,
del folio 77.223 al folio 77.227 del
libro de Protocolo N° 261 , obra el poder
N° 15.346 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM plc.

domiciliado(a) en Brentford, Middlesex.
Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS F. CASTILLO GIBSONE

_____.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-25
480

EXPEDIENTE 00-028934

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI** ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 25 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

65

formde.344

Folio 67

2000-07-05
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1017
00 028.934
A 61 K 31 / 485

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ *Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Julio 5, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1017
EXPEDIENTE	00 028.934
IPC	A 61 K 31/485

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los nuevos compuestos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Las reivindicaciones 5, 9, 20, 22, deben hacerse dependientes de la reivindicación 1 para que sea evidente que se conserva el principio de la unidad de invención.

La reivindicación 22 menciona los compuestos de fórmula (IA) y (IB) que no mencionaban en el capítulo reivindicatorio. Hacer la aclaración necesaria.

3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 5, 2000
--	------------------------------------	---

69-67
2000-08-10
438

EXPEDIENTE 00-028934

AUTO 1159

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Germán Castillo Grau, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 08 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 10 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA