

2F



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-120039

54 TITULO

DERIVADOS HETEROCICLICOS COMO MODULADORES OPIOIDE

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4439

71 SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N V

DOMICILIO

BEERSE BELGICA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D C ,

29 DE NOVIEMBRE DE 2004

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA

N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340

Beerse, Bélgica

Nationalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

3
REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXO

Dirección:

Nationalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/011872

Fecha: Abril 17, 2003

Publicación Internacional No. WO 2003/092688 A3

Fecha: Noviembre 13, 2003

6 TÍTULO (54): DERIVADOS HETEROCICLICOS COMO MODULADORES OPIOIDE.

7 Clasificación Internacional (51) **A61K 31/4439**

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Abril 29, 2002

Marzo 26, 2003

(31) Número de Solicitud

60/376.406

10/400.006

9 Comprobante de pago No. 04 - 89.393

Fecha Noviembre 17, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 DE Usaquén, T.P. 68.228

As. 2746/PCT

2746

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04120039 00000000 Folios: 202
 Fecha (CMD): 2004-11-29 17:10:52
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 89,393
 FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

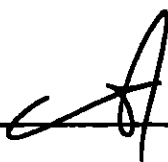
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814663	16/11/2004	6,871,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BRESLIN, Henry J.**
(1974 Muhlenburg Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 2.) **HE, Wei**
(2002 Kestkal Circle, Audubon, Pennsylvania 19403, Estados Unidos de América);
- 3.) **KAVASH, Robert W.**
(148 North Keswick Avenue, Glenside, Pennsylvania 19038, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **DERIVADOS HETEROCICLICOS
COMO MODULADORES OPIOIDE**".

Clase: A61K 31/4439

meunier
JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Seuliron
folias 5-6
Extracto de publicación .

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Sancafé de Bogotá Colombia S.A.
Tel.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.-

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial engravings and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial engravings and names, oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties' rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, oppositions, cancellations, appeals and to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective receipts and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

DIRK WANTE.-

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA

nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtention de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica.-

el 08.11.1996 Wante

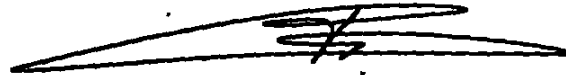
FIRMA

NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public

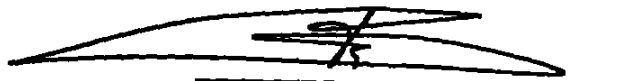
NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

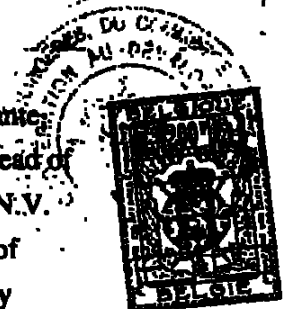
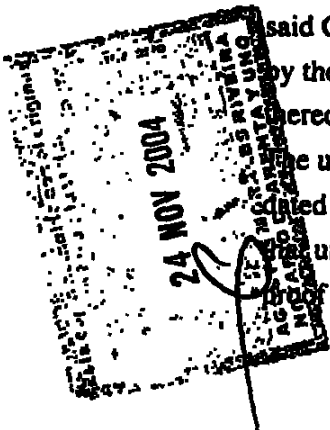
)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal hereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.



Notary Public



7 b5
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 14
24 NOV 2004
C. P. SERBUSEK
C. P. CLARENTE Y LINO
ACTA
ALVARO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
-AMBERES-VISNOTOS

**PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)**

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

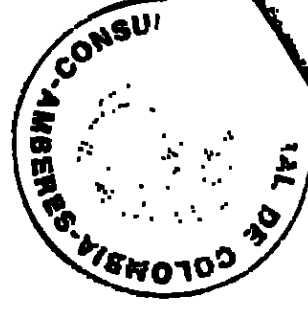
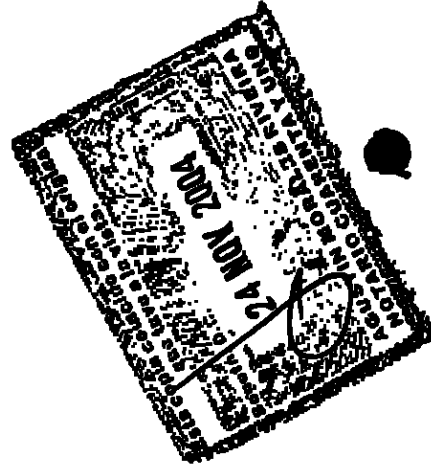
Alejandro
321372

8 de Dec
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

96 DEC 26 AMIO: 36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Traducción oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

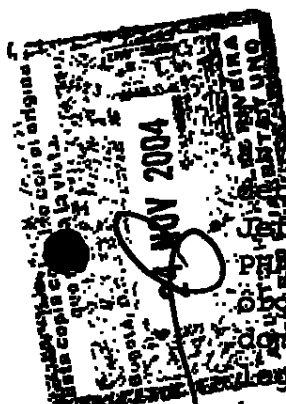
(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.


JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



AE
H
9

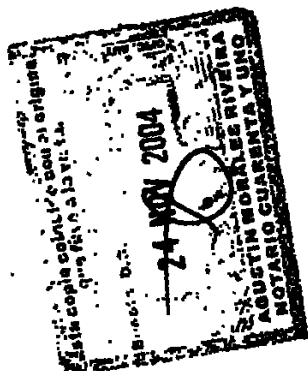
El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a novedosos compuestos de fórmula (I) como moduladores, antagonistas, y agonistas del receptor opioide útiles para el tratamiento de trastornos modulados por opioide tales como dolor y trastornos gastrointestinales.

10

15

20

8A*7A*1A*6A*3A*4A/*todas
P04/1817F14

DERIVADOS HETEROCICLICOS COMO MODULADORES OPIOIDE

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención está dirigida a moduladores novedosos del receptor opioide de fórmula (I). La invención además se relaciona con métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos modulados por opioide.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 A mediados de la década de los 70's se identificaron los receptores opioide y fueron categorizados rápidamente en tres subconjuntos de receptores (mu, delta y kappa). Más recientemente los tres tipos originales
15 de receptores han sido divididos adicionalmente en subtipos. También se sabe que la familia de receptores opioide son miembros de la super-familia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR). Algo más relacionado fisiológicamente tiene que ver con los hechos bien establecidos que los receptores opioide se encuentran en el sistema nervioso y periférico de
20 muchas especies de mamíferos, incluyendo humanos, y que la modulación de los receptores correspondientes puede evocar numerosos, aunque diferentes, efectos biológicos, tanto deseables como indeseables (D.S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4th ed.; W.O. Foye, T.L.

Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins; Baltimore, Md., 1995; pp. 247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pp. 321-441). En la literatura más actualizada, se ha
 5 reportado la probabilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioide, cuyas respuestas fisiológicas correspondientes aún no han sido determinadas (Pierre J.M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors; Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development 2000, pp. 203-238).

10 Unos cuantos efectos biológicos identificados para los moduladores de opioide han conducido a muchos agentes medicinales útiles. Los más importantes son los muchos moduladores agonistas del opioide mu que actúan centralmente y que se comercializan como agentes analgésicos para atenuar el dolor (por ejemplo morfina), así como agonistas de mu que
 15 actúan periféricamente para regular la motilidad (por ejemplo loperamida). En la actualidad, los estudios clínicos continúan evaluando la utilidad medicinal de moduladores selectivos delta, mu, y kappa, así como los compuestos que posean una modulación combinada de subtipos. Se vislumbra que dichas exploraciones pueden conducir a agentes con nuevos usos o agentes con
 20 menores efectos secundarios adversos en relación con los agentes actualmente disponibles (ejemplos de efectos secundarios para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial de adicción). Algunas áreas nuevas de GI en donde se están evaluando actualmente

moduladores selectivos o mezclados de opioide incluyen el tratamiento potencial a varios síndromes diarreicos, trastornos de motilidad (ileo post-operatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor post-operatorio, síndrome del intestino irritable, y trastornos inflamatorios del intestino (Pierre J. M. Riviere
5 and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, pp. 203-238).

Alrededor del mismo tiempo en que se identificaron los receptores opioide, las encefalinas se identificaron como un conjunto de ligandos opioide endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", en Principles of
10 Medicinal Chemistry, 4th ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, and D.A. Williams, Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pp. 247-269). Schiller descubrió que al truncar las encefalinas pentapéptidas originales a dipéptidos simplificados generaron una serie de compuestos que mantenían la actividad opioide (Schiller, P. WO 96/06855). Sin embargo, una desventaja potencial
15 mencionada para tales compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P.W. Schiller et al., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), pp. 313-316).

Más recientemente, se describieron una serie de pseudopéptidos opioide que contienen un núcleo heteroaromático o heteroalifático; sin
20 embargo, se reporta que esta serie muestra un perfil funcional diferente al descrito en los trabajos de Schiller. (L.H. Lazarus et al., Peptides 2000, 21, pp. 1663-1671).

Más recientemente, Wentland et al. reportó trabajos acerca de estructuras relacionadas con morfina, en los cuales se prepararon morfina y sus análogos con derivados de carboxamido (M.P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 1717-1721; M.P. Wentland et al., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pp. 623-626). Wentland descubrió que la sustitución de la porción fenol de las estructuras relacionadas con morfina con una carboxamida primaria condujeron a actividades iguales hasta una reducción de actividades de 40 veces, dependiendo del receptor opioide y de la carboxamida. También se reveló que cualesquiera N-sustituciones en la carboxamida disminuían de manera significativa la actividad de unión deseada.

Los compuestos de la presente invención no han sido descritos previamente y se considera proveen ventajas sobre compuestos relacionados al proporcionar perfiles farmacológicos mejorados.

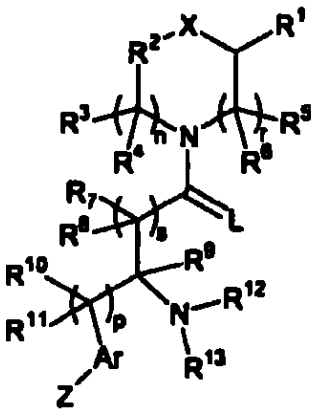
Se espera que los moduladores, agonistas o antagonistas del receptor opioide sean útiles en el tratamiento y prevención de diversos estados de enfermedad en mamíferos, por ejemplo dolor y trastornos gastrointestinales como síndromes diarréicos, trastornos de motilidad incluyendo íleo post-operatorio y estreñimiento, y dolor visceral incluyendo dolor post-operatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

Es un objeto de la presente invención proveer moduladores del receptor opioide. Es un objeto adicional de la invención proveer agonistas del

receptor opioide y antagonistas del receptor opioide. Es un objeto de la presente invención proveer ligandos de receptor opioide que sean selectivos para cada tipo de receptor mu, delta y kappa opioide,. Es un objeto adicional de la presente invención proveer ligandos del receptor opioide que modulen 2 ó 3 tipos de receptores de mu, delta y kappa opioide, simultáneamente. Es un objeto de la invención proveer ciertos compuestos instantáneos que también sean útiles como intermediarios para preparar nuevos moduladores del receptor opioide. También es un objeto de la invención proveer un método para tratar o aliviar una condición mediada por un receptor opioide. Y es un objeto de la invención proveer una composición farmacéutica útil que comprenda un compuesto de la presente invención útil como un modular del receptor opioide.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee moduladores del receptor opioide de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde X se selecciona de un grupo que consiste de O; S, N(R¹⁴); y – (CR¹⁵R¹⁶)_m–,

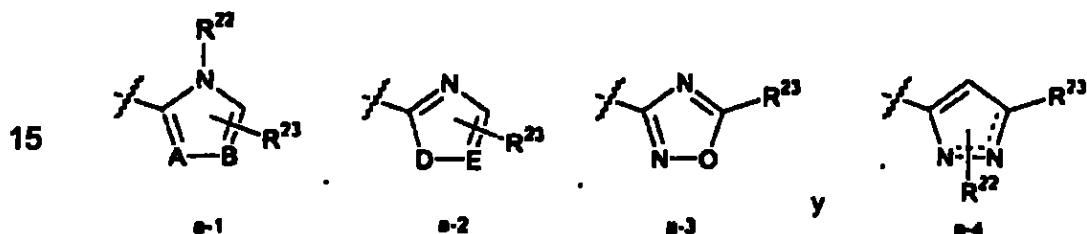
en donde:

m es un entero de 0 a 2, y

5 R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; con la condición de que sólo uno de R¹⁵ o R¹⁶ puede ser alquilo de C₁₋₄ o arilo;

y el tamaño total de anillo del núcleo que contiene la X no será mayor a un anillo de ocho miembros;

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste de bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



en donde

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

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

R^{22} es un sustituyente ligado a un nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} y arilo;

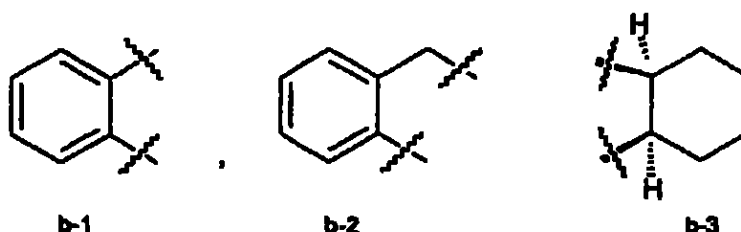
R^{23} es uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxí, ariloxi, heteroariloxi, un residuo aminoácido como $-C(O)-NH-CH(-R^{40})-C(O)-NH_2$ y alquilo de C_{1-6} {en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxí, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de (C_{1-4}) , dialquilaminocarbonilo de (C_{1-4}) , heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcóxi de (C_{1-4}) , y heteroarilo};

R^{40} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquilcarbonilo de C_{1-6} , alcóxicarbonilo de C_{1-6} , alquilcarbonilamino de C_{1-6} , dialquilcarbonilamino de C_{1-6} , arilaquilo de (C_{1-6}) , heteroarilaquilo de (C_{1-6}) , arilo y heteroarilo;

en donde, cuando R^1 es bencimidazol, dicho bencimidazol está sustituido con opcionalmente uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-4} , hidroxí, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de que cuando R^1 sea bencimidazol, r , s y p son 0, n es 0 ó 1, L es O y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} son todos hidrógeno, Ar no es (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo;

R^2 es un radical divalente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno y fenilmetilo, o se selecciona del grupo de radicales divalentes de fórmula

5



10

en donde dichos radicales $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, b-1 y b-2 se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo y arilo;

15

y el radical b-3 es insustituido;

R^3 y R^4 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo; con la condición de que solamente uno de R^3 o R^4 puede ser alquilo de C_{1-6} , arilo o heteroarilo;

20

R^5 y R^6 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo; con la condición de que solamente uno de R^5 o R^6 puede ser alquilo de C_{1-6} , arilo o heteroarilo;

n y r son enteros de 0 a 2;

L se selecciona del grupo que consiste de O, S, N(R^{21}) y H_2 ,

en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y arilo;

5 R^7 y R^8 son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; con la condición de que solamente uno de R^7 o R^8 puede ser alquilo de C_{1-6} ;

s es un entero de 0 a 3;

10 R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; con la condición de que solamente uno de R^{10} o R^{11} puede ser alquilo de C_{1-6} ;

p es un entero de 0 a 3;

15 R^{12} y R^{13} se seleccionan cada una independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo de C_{1-6} , alcóxicarbonilo de C_{1-6} , alquilcarbonilamino de C_{1-6} , dialquilcarbonilamino de C_{1-6} , arilalquilo de C_{1-6} , heteroarilalquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo, en donde, cuando R^{12} y R^{13} se seleccionan del alquilo de C_{1-6} , R^{12} y R^{13} pueden
20 fusionarse opcionalmente a Ar;

Ar se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftilo y heteroarilo, en donde dicho fenilo se substituye con por lo menos uno y hasta

cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo se substituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes Z;

Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₆,
5 alcoxide de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxide, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{18}C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}C(W)NR^{17}R^{18}$, $-S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$, y $(CH_2)_qNR^{18}CWR^{17}$;

en donde q es un entero de 0 a 2;

10 W se selecciona del grupo que consiste de O, S, y NR²⁰;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆; heterociclilo (opcionalmente substituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₈ (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈ se substituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho sustituyentes de
15 alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈ y alquilo de C₁₋₄ de los mismos también se pueden substituir opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de hidroxide, mercapto, alcoxide de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y
20 contenga un átomo N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo es un átomo de carbono; R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y

cicloalquilo de C₃₋₈ (en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ se sustituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde dichos sustituyentes de alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄ de los mismos también se pueden sustituir opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo
5 que consiste de hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo);

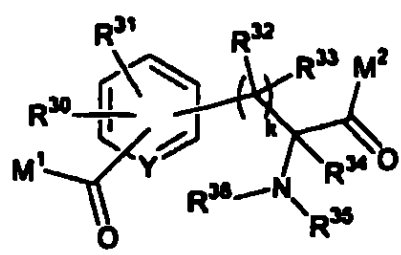
cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con
10 hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, amino o alquilamino de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser tomados juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un hidroxí, alcóxi de C₁₋₄, amino o alquilamino de C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸
15 pueden ser opcionalmente fusionados a Ar;

con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n es 0 ó 1, L es O y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ son todos hidrógeno, y Ar es fenilo con una Z, el sustituyente Z no es 4-OH;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente
20 aceptable de los mismos.

La presente invención también involucra aminoácidos o derivados (racémicos y enantioméricamente puros) de fórmula (II):



5

Fórmula (II)

en donde:

M¹ y M² son cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxí, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, amino, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, y —NR³⁷R³⁸;

en donde R³⁷ y R³⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, mercapto, alquilmercapto de C₁₋₄;

cuando R³⁷ y R³⁸ estén presentes en el mismo grupo sustituyente, R³⁷ y R³⁸ pueden ser tomados juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

Y se selecciona del grupo que consiste de CH, y uno o dos átomos de nitrógeno que reemplacen a uno o dos grupos CH del anillo fenilo;

R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente con hidroxí y amino, y halógeno;

R³² y R³³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

k es un entero de 0 a 2;

R^{34} se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno y alquilo de C_{1-6} ; y

R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente del grupo que
5 consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , $-C(O)OR^{37}$, $-C(O)R^{38}$ y fenilo;

en donde R^{37} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} y arilalquilo de (C_{1-6}) ; y

R^{38} se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , arilo y heteroarilo;

10 y nitrógeno, o grupos ácido-protegidos; ésteres activados, enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también involucra un método para tratar un trastorno modulado por un receptor opioide en un sujeto que lo necesite
15 que comprende administrar a un sujeto un compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las reivindicaciones de la presente invención son adecuadas
20 para el tratamiento de trastornos modulados por opioide como dolor y trastornos gastrointestinales. Los compuestos de la presente invención se considera proveen ventajas sobre compuestos relacionados al proveer perfiles

farmacológicos mejorados. Se proporcionan en lo sucesivo modalidades específicas adicionales de compuestos preferidos.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, X es $-(CR^{15}R^{16})_m-$.

5 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, m es un entero de 1 a 2. Más preferiblemente, m es 1.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^{15} y R^{16} son cada uno hidrógeno.

10 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^1 es a-1.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, A-B se selecciona del grupo que consiste de N-C y O-N. Más preferiblemente, A-B es N-C.

15 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^{22} es hidrógeno.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^{23} es fenilo.

20 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2CH_2-$ y b-1.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^3 es hidrógeno.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, n es un entero de 0 a 1. Más
5 preferiblemente, n es 1.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, r es 0.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, L es 0.

10 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, s es 0.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo.

15 Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R^{12} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. Más preferiblemente, R^{12} es hidrógeno.

Modalidades de la presente invención incluyen compuestos en donde, preferiblemente, R^{13} se selecciona del grupo que consiste de
20 hidrógeno y metilo. Más preferiblemente, R^{13} es hidrógeno.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, p es 1.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, Ar es fenilo.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, Z es 1 a 3 sustituyentes
5 seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ y $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n es 0 ó 1, L es O y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ son todos hidrógeno, y Ar es fenilo con una Z, y el sustituyente Z no es 4-OH.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos
10 compuestos en donde, preferiblemente, q es 0.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en los que, preferiblemente, W es O.

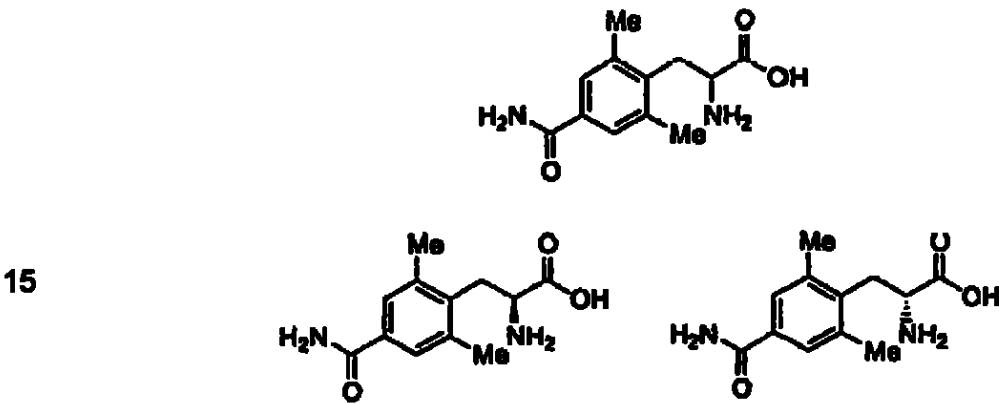
Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R¹⁷ se selecciona del grupo que
15 consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde, preferiblemente, R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆.

Modalidades de la presente invención incluyen aquellos
20 compuestos en donde, preferiblemente, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ en donde, cuando R¹⁷ y R¹⁸ se presentan en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y

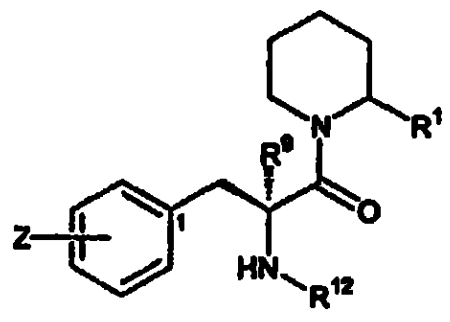
R¹⁸ se pueden tomar juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 8 miembros.

Modalidades de la presente invención incluyen los ejemplos nuevos y específicos de compuestos de fórmula (II) mostrados a continuación,
5 y derivados estándares relacionados N-protectidos como, pero sin restricción, compuestos protegidos con Boc, Fmoc, y CBZ, y ésteres ácido-protectidos o activados apropiados como, pero sin restricción, ésteres metílicos, etílicos y bencílicos y compuestos de éster activados con hidrosuccinimida, los cuales son intermediarios clave preferidos para la síntesis de agonistas/antagonistas de
10 receptores opioide, antagonistas de integrina y otros.



Compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (Ia):

5



Fórmula Ia

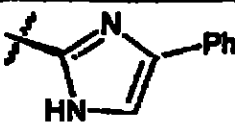
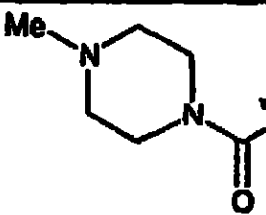
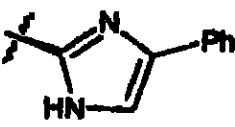
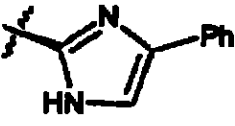
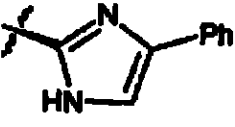
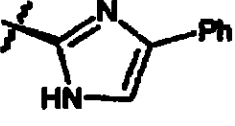
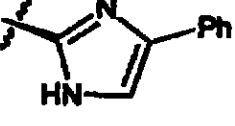
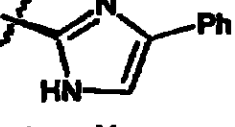
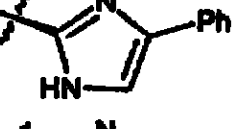
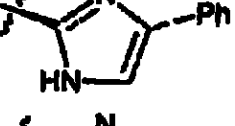
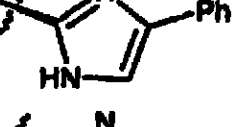
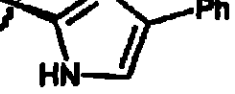
en donde R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan de

10

Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2			H	H
		4-		

15

20

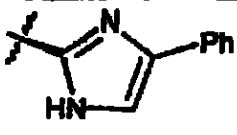
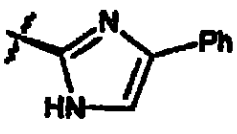
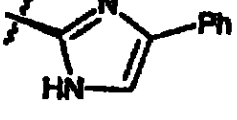
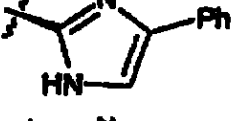
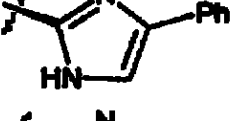
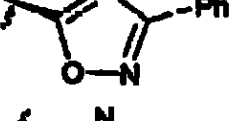
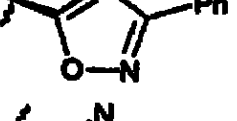
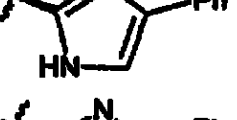
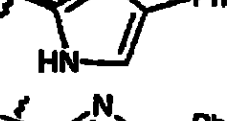
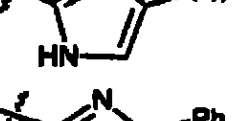
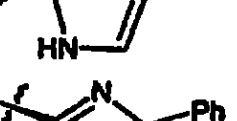
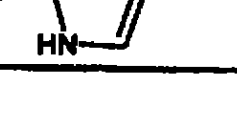
3			H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H
9		4-CO ₂ H	H	H
10		4-C(O)Me	H	H
11		4-OC(O)Me	H	H
12		4-OC(O)t-Bu	H	H
13		4-C(O)NHPh	H	H

5

10

15

20

14		4- C(O)NHCH ₂ CH ₂ O H	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
19		2,6-diMe-4-OH	H	H
20		4-OH	H	H
21		4-C(O)NHMe	H	H
22		3-OH	H	H
24		3,5-diF-4-OH	H	H
25		4-OH	Me	H
26		4-OCH ₂ Ph	Me	H

5

15

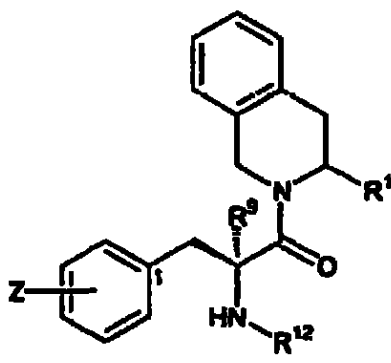
20

158		2,6-diMe-4-OH	H	H
203			H	H
204		4- 	H	H
205		4- 	H	H
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H

211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

Compuestos de ejemplo adicionales de la presente invención

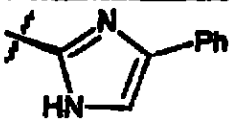
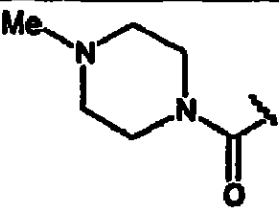
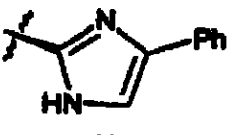
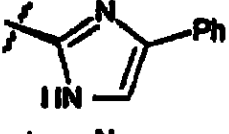
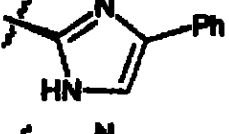
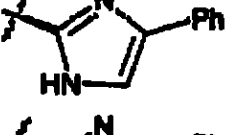
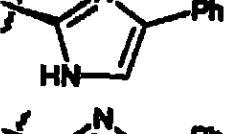
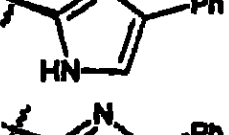
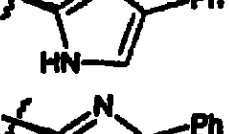
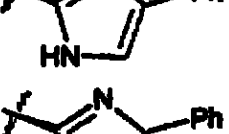
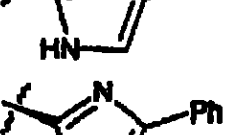
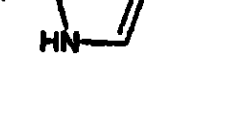
incluyen compuestos de fórmula (Ib):

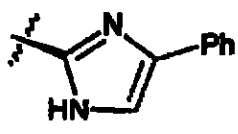
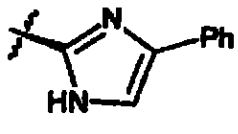
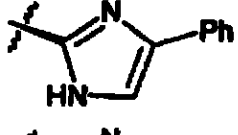
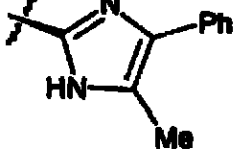
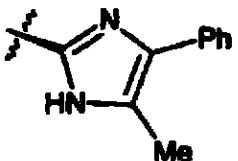
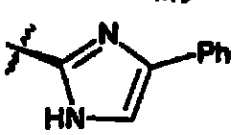
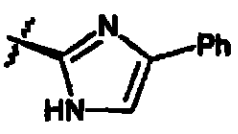
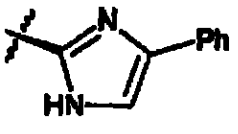
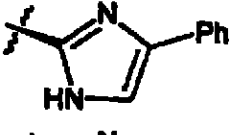
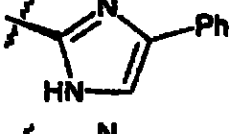
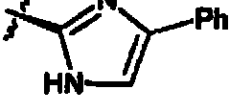


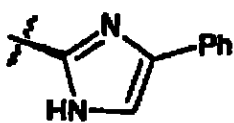
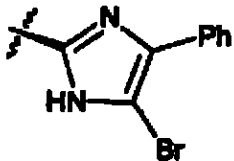
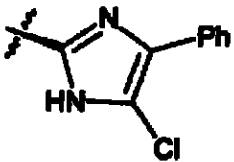
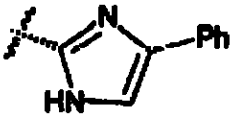
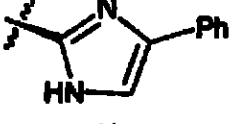
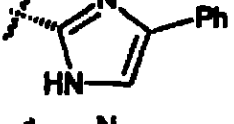
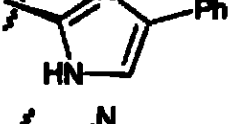
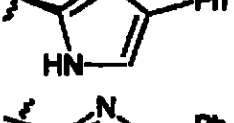
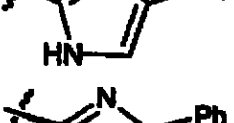
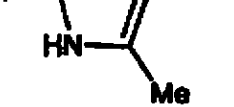
Fórmula (Ib)

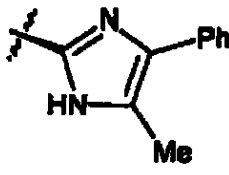
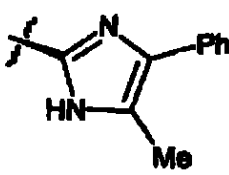
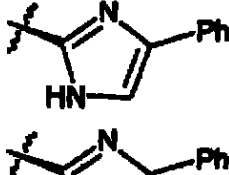
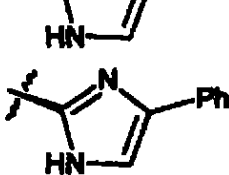
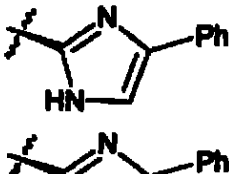
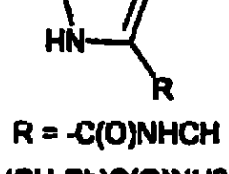
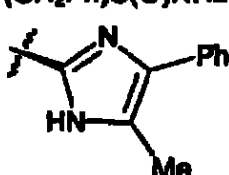
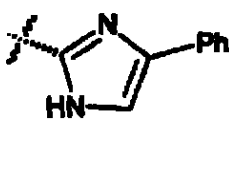
en donde R¹, Z, R⁹ y R¹² se seleccionan de:

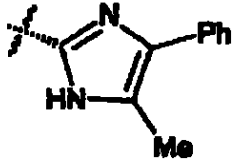
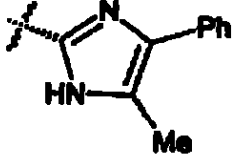
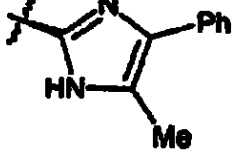
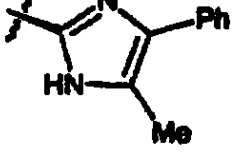
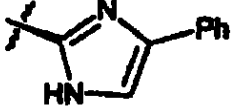
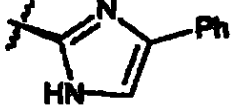
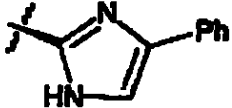
Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
101		4- 	H	H

	102			H	H
5					
	103		4-C(O)NMe ₂	H	H
	104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
10	105		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
	106		4-CO ₂ H	H	H
	109		3,5-diF-4-OH	H	H
15	110		4-C(O)Me	H	H
	111		4-C(O)NHPh	H	H
	112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
20	113		2,6-diMe-4-OC(O)Me	H	H
	114		4-NHSO ₂ Me	H	H

5	115		4-C(O)NH ₂	H	H
	116		2,6-diMe-4-OC(O) <i>i</i> -Bu	H	H
	117		4-C(O)NHMe	H	H
	118		4-C(O)NH ₂	H	H
10	120		4-NO ₂	H	H
	121		4-OH	Me	H
	122		4-OCH ₂ Ph	Me	H
15	127		2,6-diMe-4-OH	H	Me
	128		4-OC(O) <i>i</i> -Bu	H	Me
	129		3-NO ₂ -4-OH	H	H
20	130		4-CH ₂ OH	H	H

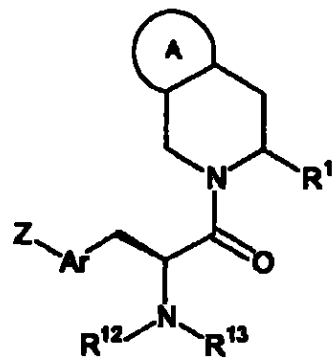
5	10	15	20	131		2,6-diMe-4-OH	H	H
				132		2,6-diMe-4-OH	H	H
				133		2,6-diMe-4-OH	H	H
				134		4-OH	H	-CH ₂ Ph
				135		4-OH	H	-CH ₂ Ph
				136		4-OH	H	Et
				137		4-OH	H	Et
				138		4-OH	H	i-Pr
				140		4-C(O)Me	H	Me
				141		4-NHC(O)Me	H	H

5	142		4-NH ₂	H	H
	143		4-F	H	H
	144		4-Cl	H	H
	145		4-OH	H	Me
	146		2,6-diMe-4-OMe	H	Me
10	147		2,6-diMe-4-OMe	H	H
	148		4-OH	H	H
	149		2,6-diMe-4-OH	H	H
15	153		4-OH	H	Me
		R = -C(O)NHCH (CH₂Ph)C(O)NH₂			
20					

5	154		4-OMe	H	H
	155		4 OH	H	Me
	156		4-OMe	H	H
	157		4-OH	H	Me
10					
15	160		4-CN	H	H
	161		3-OH	H	H
	162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

Los compuestos ejemplificados adicionalmente de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (Ic):

29



5

Formula (Ic)

en donde R¹, Ar, Z, R¹² y R¹³ se selecciona de:

10

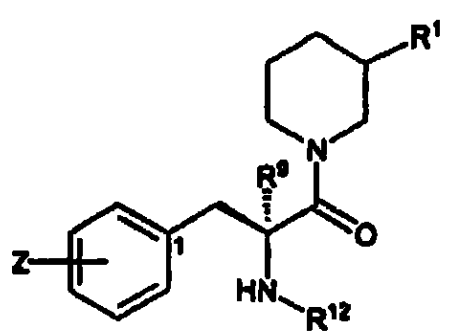
Comp.	R ¹	Ar	A ring	Z	R ¹²	R ¹³
201		4-Piridinilo	Ph	H	H	H
202		Fenilo	Ph	4-OH	Me	Me

15

Los compuestos ejemplificados de la presente invención incluyen

20

compuestos de la fórmula (Id):



Formula (Id)

42
5

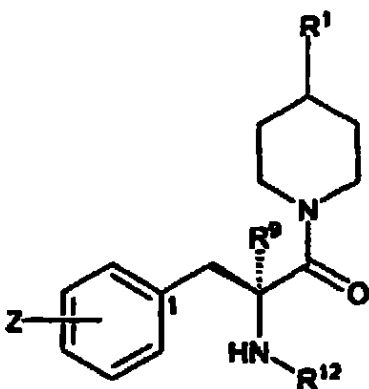
en donde R¹, Z, R⁹ y R¹² se selecciona de:

5

Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
214		2,6-diMe-4-OH	H	H
215		2,6-diMe-4-OH	H	H

10 Los compuestos ejemplificados de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (Ie):

15

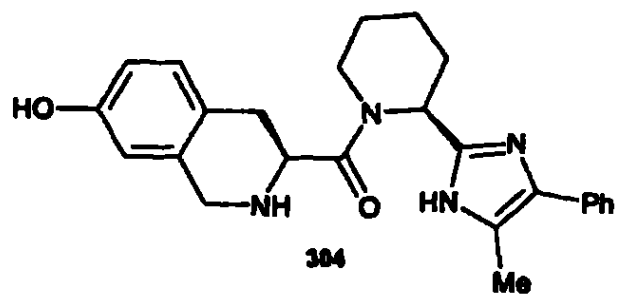


20

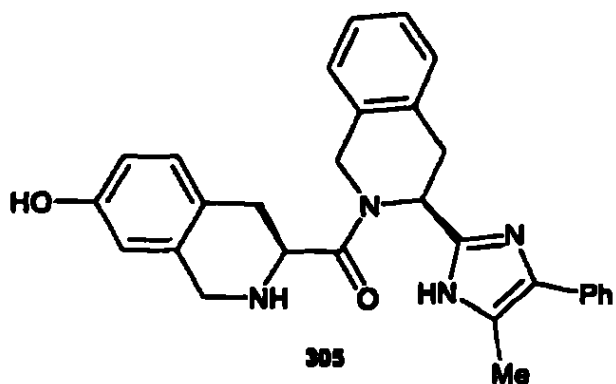
Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-diMe-4-OH	H	H

Los compuestos ejemplificados adicionales de la presente invención incluyen los compuestos mostrados posteriormente:

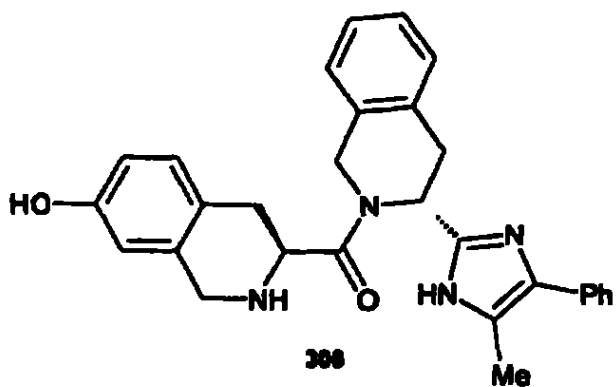
5



10



15



20

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

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que serán fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el termino "administración" debe incluir el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto

específicamente descrito o con un compuesto que no puede ser específicamente descrito, pero el cual se convierta al compuesto específico in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos
5 adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo a esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales,
10 pueden existir además como diastereómeros. Se deben entender que todos los isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, parte de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos
15 pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solventes también están propuestos para incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo a la invención proporcionan un incremento a la
20 mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados a través de técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea por síntesis enantioespecífica o a

través de resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros de componente a través de técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos a través de la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden ser resueltos a través de la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna HPLC quiral.

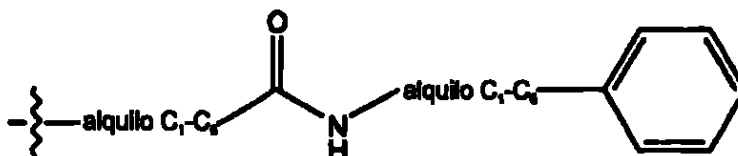
10 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser retirados en un paso subsiguiente conveniente usando métodos conocidos a partir de la técnica.

20 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio particular en una molécula sea dependiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por aquellas personas con experiencia en la técnica para proporcionar

compuestos que son estables químicamente y que fácilmente se pueden sintetizar a través de técnicas conocidas en la técnica así como aquellos métodos expuestos en la presente.

5 Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilo C₁-C₆ aminocarbonil-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula

10



15

Los sustituyentes divalentes dibujados o nombrados en la presente se leen en la estructura de base de izquierda a derecha.

Los términos usados en la descripción de la invención
20 comúnmente son usados y conocidos por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo, los términos que pueden tener otros significados son definidos en la presente. Estas definiciones se aplican a los términos tal y como se usan en

toda esta especificación, a menos que se limite en circunstancias específicas, ya sea en forma individual o como parte de un grupo más largo.

Un sustituyente seleccionado "independientemente" se refiere a un grupo de sustituyentes, en donde los sustituyentes pueden ser diferentes.

- 5 Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo C₁-C₆) se pueden referir independientemente al número de átomos de carbono en un radical alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente más largo en donde el alquilo aparece en su raíz de prefijo.

- A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se
10 refiere a una cadena recta o ramificada saturada que consiste únicamente de 1-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla de átomos de carbono sustituidos con hidrógeno y sustituidos con fluoro, en donde pueden ser 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono siempre y cuando el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de átomos de
15 carbono no exceda 8; preferiblemente, 1-6 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla de átomos de carbono sustituidos con fluoro y sustituidos con hidrógeno en donde puedan ser de 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono siempre y cuando el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de átomos de carbono no exceda 6; y, más
20 preferiblemente, 1-4 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o una mezcla de átomos de carbono sustituidos con hidrógeno y fluoro en donde pueden existir 1-3 átomos de flúor en cada átomo de carbono siempre y cuando el número total de átomos de flúor no exceda 3 y el número total de

átomos de carbono no exceda 4. El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo, donde alquilo es como se definió supra. El término "hidroxialquilo" se refiere a los radicales en donde la cadena de alquilo termina con un radical hidroxilo de la fórmula HO-alquilo, donde alquilo es como se definió supra. Las cadenas de alquilo opcionalmente son sustituidas dentro de la cadena alquilo o en un átomo de carbono terminal.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de alquilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que consta de 9 ó 10 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno. Los ejemplos incluyen, y no se limitan a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "heterocíclico" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene cinco ó seis elementos de los cuales por lo menos un elemento es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente contiene átomos de N, O ó S adicionales; un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene nueve ó diez miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O ó S y que opcionalmente puede contener átomos de N, O ó S adicionales. Los ejemplos incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo.

40

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico aromático que contiene cinco o seis miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene átomos de N, O o S adicionales; un anillo bicíclico aromático que tiene nueve
5 o diez miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y que opcionalmente contiene átomos de N, O o S adicionales. Ejemplos incluyen, y no se limitan a furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo, benzo[b]tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

10 Cuando los términos "arilo" y "heteroarilo" se usan ya sea de manera individual o como parte de un término sustituyente (por ejemplo, ariloxi, heteroariloxi, etc.) el arilo o heteroarilo opcionalmente puede estar sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, y
15 nitro; además, el arilo o heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con un grupo fenilo (que opcionalmente puede ser sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consta de halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y nitro) donde los sustituyentes en el grupo arilo o heteroarilo no son especificados de otra
20 forma.

Siempre que el término "alquilo", "arilo" o "heteroarilo" o cualquiera de las raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, heteroarilalquilo (C₁₋₆)) debe ser interpretado incluyendo

aquellas limitaciones proporcionadas anteriormente para "alquilo", "arilo" y "heteroarilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en la porción alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en
5 donde el alquilo aparece como su raíz de prefijo.

El término "halógeno" debe incluir, yodo, bromo, cloro y flúor.

El término "sujeto" como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, todavía más preferiblemente un ser humano, que haya sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

10 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que se pretende por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye el mejoramiento de los síntomas de
15 la enfermedad o trastorno que será tratado.

Como se usa en la presente, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes específicos en las
20 cantidades específicas.

Los compuestos novedosos de la presente invención son moduladores del receptor opioide útiles. En particular, ciertos compuestos son agonistas del receptor opioide útiles en el tratamiento o mejoramiento de

condiciones tales como trastornos del dolor y gastrointestinales. Ejemplos de dolores que se encuentran dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con el daño de tejido estructural o suave, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo tal como el provocado por el daño agudo, trauma o cirugía y dolor crónico tal como el provocado por condiciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, síndromes de dolor post-apoplejía o migraña o dolores de cabeza acuminados. Ejemplos de trastornos gastrointestinales pretenden estar incluidos dentro del alcance de esta invención e incluyen, pero no se limitan a, síndromes diarreicos, trastornos de motilidad tales como el íleo post-operativo y estreñimiento y dolor visceral. También, ciertos compuestos de la presente invención son agonistas del receptor opioide útiles en el tratamiento o mejoramiento de condiciones tales como trastornos del dolor y gastrointestinales.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente estas composiciones se encuentran en forma de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, dispersiones en aerosol o líquidas dosificadas, gotas, ampollitas, dispositivos auto-inyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la

administración a través de inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede estar presentada en una forma adecuada para la administración una vez por semana o una vez por mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede

5 adaptar para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de tabletas convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol,

10 talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando se hace referencia a estas composiciones de

15 pre-formulación como homogéneas, se pretende que el ingrediente activo sea dispersado uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda ser fácilmente subdividida en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de pre-formulación sólida entonces es subdividida en formas de

20 dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen cerca de 5 a cerca de 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser cubiertas o de otra forma compuestas para proporcionar una forma de dosificación que produzca

la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, este último estando en la forma de una cubierta sobre el formador. Los dos componentes pueden ser separados a través de una capa entérica que sirve
5 para resistir la desintegración en el estomago y permite que el componente interno pase intacto en el duodeno o sea retardado en su liberación. Una variedad de materiales se pueden usar para tales capas o recubrimientos entéricos, tales como los materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos con tales materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de
10 celulosa.

Las formas líquidas en donde las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para la administración oral o a través de inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones con sabor con
15 aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceites de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio,
20 metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento de trastornos del dolor o gastrointestinales descritos en la presente invención también se puede realizar usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de

los compuestos como los definidos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre cerca de 5 mg y 1000 mg, preferiblemente cerca de 10 a 500 mg del compuesto, y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo
5 de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitándose a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, tintes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas,
10 capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, de liberación por tiempo y liberación prolongada) gránulos y polvos y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

15 Los compuestos, de manera conveniente, de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso local de vehículos
20 intranasales adecuados, o a través de parches de piel transdérmicos muy bien conocidos por aquellos con la experiencia en la técnica. Para administrarse en la forma del sistema de suministro transdérmico, la administración de

dosificación, será por supuesto continua más que intermitente en todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como el etanol, glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desee o sea necesario, los aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes de desintegración y agentes de color también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tal como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y lo similar. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y lo similar.

Las formas líquidas pueden incluir agentes de suspensión o dispersión con sabor adecuado tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y lo similar. Para la administración parenteral las suspensiones estériles y soluciones son deseadas. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención se puede administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares largas, y vesículas

multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil amina o fosfatidilcolinas.

La presente invención incluye un método para el tratamiento de un trastorno modulado mediante un receptor opioide. Una modalidad de la presente invención es un método para el tratamiento de trastornos del dolor
5 gastrointestinales o cualquier otro trastorno modulado por el receptor opioide.

La presente invención por lo tanto proporciona un método para el uso de los compuestos presentes como moduladores del receptor opioide que comprende la administración a un sujeto de cualquiera de los compuestos
10 según se define en la presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Un compuesto se puede administrar un sujeto en necesidad del tratamiento a través de cualquier vía convencional de administración incluyendo, pero no limitándose a, la administración oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal y parenteral (es decir, subcutánea, intramuscular, intradérmica,
15 intravenosa etc.).

Una cantidad terapéuticamente efectiva para el uso de los compuestos de la presente o una composición farmacéutica de los mismos comprende una escala de dosificación de cerca de 0.001 mg a cerca de 1,000 mg, en particular de cerca de 0.1 mg a cerca de 500 mg o, más
20 particularmente de cerca de 1 mg a cerca de 250 mg del ingrediente activo por día, para un peso promedio de (70 kg) del ser humano.

Para la administración oral, una composición farmacéutica preferiblemente se proporciona en la forma de tabletas que contienen 0.01,

0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que será tratado. De manera conveniente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria sencilla o la
5 dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

Será obvio para aquellos expertos en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos activos de la invención o una composición farmacéutica de los mismos tendrá una variación de acuerdo al
10 efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas que serán administradas fácilmente se determinaran y tendrán una variación con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, y el avance de la condición deseada. Además, los factores asociados con el sujeto particular que será tratado, incluyen la edad, el peso,
15 la dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. La dosificación del fármaco en el paciente se puede monitorear a través de medios convencionales conocidos en la técnica tal como niveles de fármaco de monitoreo en la sangre del paciente.

20 Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y regímenes de dosificación o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que el uso de los compuestos de la invención como

59

moduladores del receptor opioide se requiere para un sujeto en necesidad de esto.

Los términos usados en la descripción de la invención son comúnmente usados y conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

5 Como se usa aquí, las siguientes abreviaciones tienen los significados indicados:

	DMF	=	N,N-Dimetilformamida
	CBZ	=	Benzoiloxicarbonilo
10	BOC	=	t-Butiloxicarbonilo
	TFA	=	Acido trifluoroacético
	TMSI	=	Yoduro de trimetilsililo
	EDCI	=	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
15	HOBT	=	1-Hidroxibenzotriazol
	NMM	=	N-metilmorfolina
	DCM	=	Diclorometano
	DPPF	=	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	PyBOP	=	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-
20	oxi-tris-pirrolidinofosfonio		
	DIPEA	=	Diisopropiletilamina

Métodos sintéticos generales

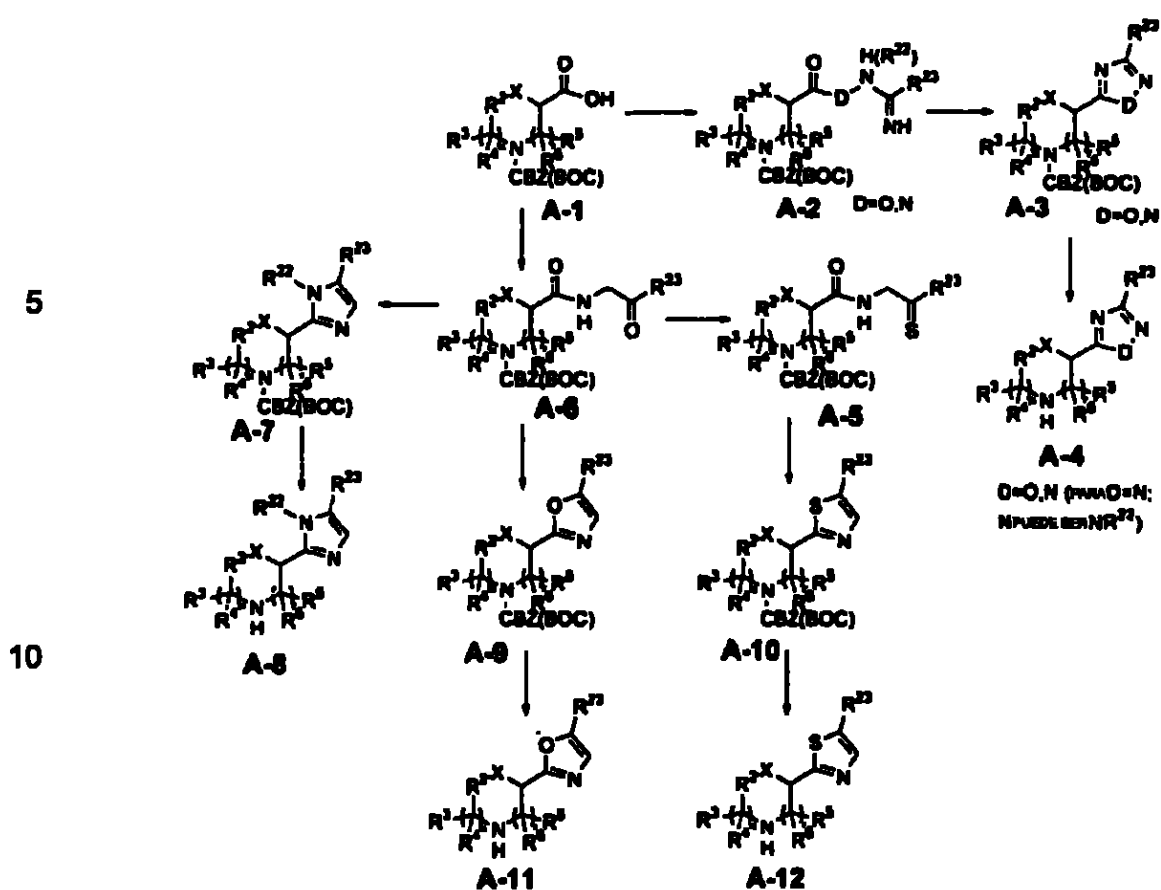
62
58

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos posteriormente y se ilustran en los esquemas que siguen. Debido a que los esquemas son una ilustración de la invención deben ser contruidos como
5 siendo limitados por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de inicio utilizados en los esquemas se encuentra dentro de la experiencia de personas con experiencia en la técnica.

ESQUEMA A

10

Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema A posterior.



15

más específicamente, un ácido carboxílico de la fórmula A-1, disponible ya sea comercialmente, o preparado a través de protocolos referidos en la literatura científica se acopla a una amina de la fórmula $H-D.N(R^{22})-(=NR)-R^{23}$, disponible ya sea comercialmente o preparada a través de protocolos referidos en la literatura científica, en donde D es seleccionado del grupo que consta de O y N, usando condiciones de acoplamiento de carbodiimida estándar para proporcionar un compuesto de la fórmula A-2.

Un compuesto de la fórmula A-2 entonces es ciclizado a un compuesto de la fórmula A-3 en presencia de una base tal como piridina durante el calentamiento ya sea en estado puro, o cuando D es O, o en un solvente adecuado tal como el xileno, cuando D es N.

5 El grupo protector en un compuesto de fórmula A-3 entonces es retirado usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica que son apropiadas para el uso de grupo protector particular. Por ejemplo, si un grupo protector BOC es usado, es retirado durante el tratamiento con TFA, mientras que cuando un grupo protector CBZ es usado se retira durante el tratamiento
10 con TMSI.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula A-1 es acoplado con una amina de fórmula $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ que usa las mismas condiciones de acoplamiento de carbodiimida estándar como se describe al inicio las cuales producen un compuesto de la fórmula A-6.

15 Un compuesto de fórmula A-6, cuando es calentado en presencia de acetato de amonio en un solvente adecuado tal como xileno, es ciclizado para producir un compuesto imidazollilo de fórmula A-7, que puede ser desprotegido como se describió anteriormente, o a través de hidrogenólisis con Pd y H_2 como una alternativa para el grupo protector CBZ,
20 y producir compuestos de fórmula A-8.

Alternativamente, los compuestos oxazolilo de fórmula A-9 se pueden preparar a través de tratamiento de un intermedio de fórmula A-6 con

un reactivo tal como POCl₃. La desprotección como se describió previamente produce los compuestos de fórmula A-11.

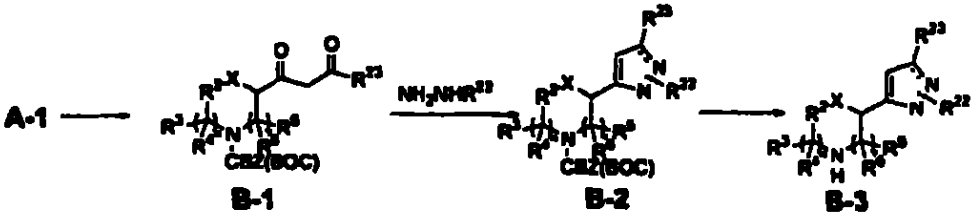
Finalmente, los intermedios de fórmula A-6 se pueden convertir a las tiocetonas correspondientes de fórmula A-5 a través del tratamiento con un reactivo de Lawesson. Las tiocetonas de fórmula A-5 entonces pueden ser ciclizadas durante el calentamiento en ácido acético lo que proporciona compuestos tiazol de fórmula A-10. La desprotección como se describió previamente produce los compuestos de fórmula A-12.

10

ESQUEMA B

Los intermedios heterocíclicos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo a los procedimientos resumidos en el esquema B posterior.

15



20

más específicamente, los intermedios de pirazolilo de la fórmula B-3 se pueden preparar primeramente al transformar un compuesto de fórmula A-1 en una β-dicetona de fórmula B-1. Esta transformación se puede realizar a

través de una serie de reacciones como las mostradas para los sustratos del tipo aminoácido en *Tetrahedron* 1992, 48, 8007-8022.

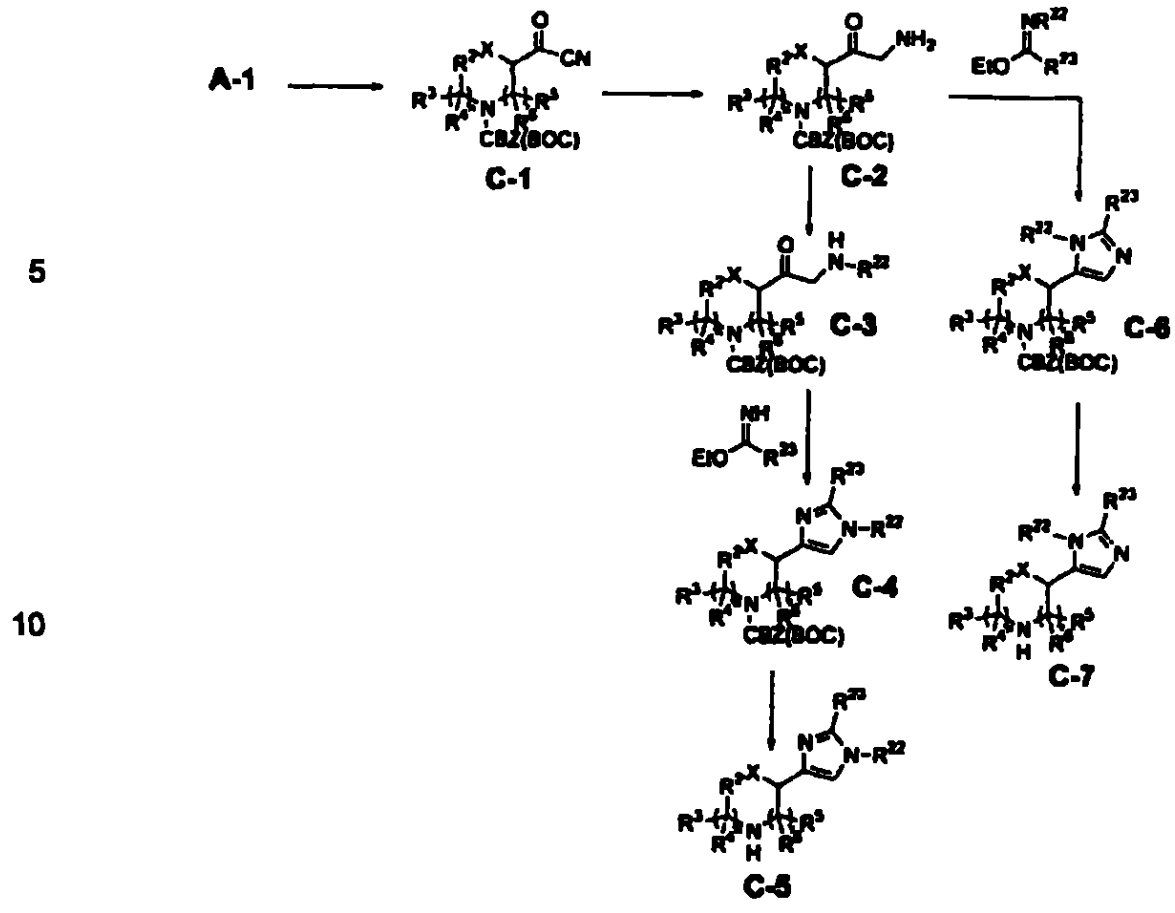
La β -dicetona de fórmula B-1 entonces puede ser ciclizada en un ácido apropiado tal como el ácido acético mientras se calienta lo que proporciona los intermedios de pirazolilo de fórmula B-2. La desprotección como la indicada previamente, proporciona el incremento a los intermedios objetivo de fórmula B-3.

ESQUEMA C

10

Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo al procedimiento resumido en el esquema C posterior.

66
03



Más específicamente, los intermediarios de imidazolilo de fórmula C-5 y C-7 pueden prepararse mediante la primera conversión del ácido carboxílico de la fórmula A-1 a un nitrilo de acilo de fórmula C-1 al hacer reaccionar el ácido con un reactivo tal como $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$ en presencia de una amina tal como Et_3N .

El nitrilo de acilo entonces se reduce a una amina de fórmula C-2 al someterlo a condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio apropiado, también en presencia de un ácido tal como AcOH .

La amina primaria de fórmula C-2 entonces se alquila de manera reductiva utilizando condiciones estándar tal como tratamiento con un aldehído de fórmula RCHO seguido por tratamiento con un agente reductor tal como $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ que produce compuestos de fórmula C-3.

- 5 El compuesto de fórmula C-3 entonces se cicliz a un compuesto imidazolilo de fórmula C-4 mediante reacción con un compuesto de imidato de fórmula EtOC(NH)R^{23} . La desprotección como se indica en el esquema A provee compuestos de fórmula C-5.

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula C-2 pueden ciclizarse con un compuesto de imidato de fórmula $\text{EtOC(NR}^{22})\text{R}^{23}$ que provee compuestos de fórmula C-6. La desprotección como se indica en el esquema A provee compuestos de fórmula C-7.

ESQUEMA D

15

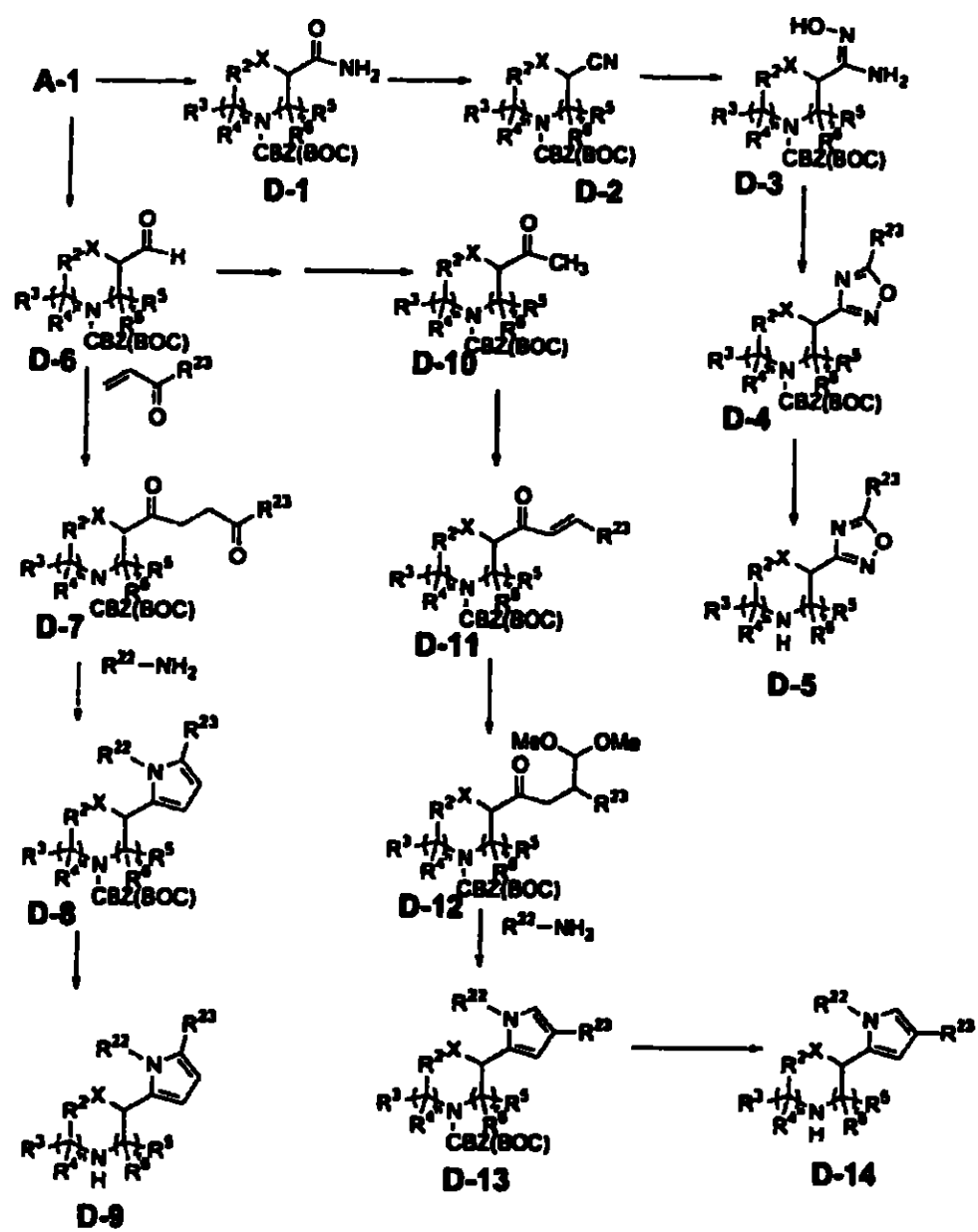
Ciertos intermediarios heterocíclicos de la presente invención pueden prepararse de conformidad con el procedimiento señalado en el esquema D a continuación.

5

10

15

20



Más específicamente, ciertos intermediarios de oxadiazol de fórmula D-5 pueden prepararse a través de la primera preparación de compuestos amido primario de fórmula D-1 mediante acoplamiento de compuestos de ácido carboxílico de fórmula A-1 con amoníaco utilizando un reactivo de acoplamiento a carbodiimida de fórmula EDC.

El compuesto de fórmula D-1 se trata posteriormente con un reactivo de fórmula $\text{Cl}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ en presencia de una amina tal como Et_3N para producir un nitrilo de fórmula D-2.

El nitrilo de fórmula D-2 se convierte entonces en un compuesto de fórmula D-3 mediante la reacción con un reactivo tal como hidroxilamina.

El compuesto de fórmula D-3 se cicliza entonces a un oxadiazol de fórmula D-4 de una manera gradual mediante la primera reacción con un cloruro ácido de fórmula $\text{R}^{23}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ seguido de calentamiento en una base tal como piridina y similar. La desprotección como se indica en el esquema A provee compuestos de fórmula D-5.

Alternativamente, se pueden preparar intermediarios de pirrolilo de fórmula D-8 mediante la reducción de un compuesto de fórmula A-1 a un aldehído de fórmula D-6. Esta transformación puede efectuarse de una manera gradual al tratar el ácido con N-metilmetoxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDC, también en presencia de un aditivo de acoplamiento tal como HOBt seguido de reducción del intermediario resultante con un reactivo de reducción tal como LAH.

El compuesto de fórmula D-6 se transforma entonces en un compuesto diceto de D-7 mediante tratamiento del aldehído con una cetona insaturada de la fórmula $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ en presencia de un catalizador.

El compuesto diceto de fórmula D-7 se cicliza entonces con una
5 amina de fórmula $\text{R}^{22}-\text{NH}_2$ mediante calentamiento en un ácido tal como AcOH para producir el compuesto pirrolilo de fórmula D-8. La desprotección como se indica en el esquema A provee compuestos de fórmula D-9.

Otro tipo de intermediario de pirrolilo, un compuesto de fórmula D-14, puede prepararse al hacer reaccionar un compuesto de fórmula D-6 con
10 un reactivo de Grignard seguida por la oxidación del intermedio de alcohol resultante que proporciona un compuesto de la fórmula D-10.

Después, la metilcetona de la fórmula D-10 se somete a una condensación de Aldol con un aldehído de la fórmula $\text{R}^{23}\text{C}(\text{O})\text{H}$, seguida por la eliminación del agua para proporcionar los compuestos de la formula D-11.

Después, el compuesto de la fórmula D-11 se somete a un tercer
15 paso de transformación en un compuesto de la fórmula D-12. Primero, el compuesto de la fórmula D-11 pasa por una reacción de Michael con el anión de un reactivo, como nitrometano, en la presencia de una base. El intermedio resultante reacciona después con una base y subsecuentemente se extingue
20 con un solvente alcohólico como metanol, etanol y similares, en la presencia de un ácido que proporciona el compuesto de la fórmula D-12.

El compuesto de la fórmula D-12 se recircula calentándolo en un ácido, como AcOH en la presencia de una amina de la fórmula $\text{R}^{22}-\text{NH}_2$, que

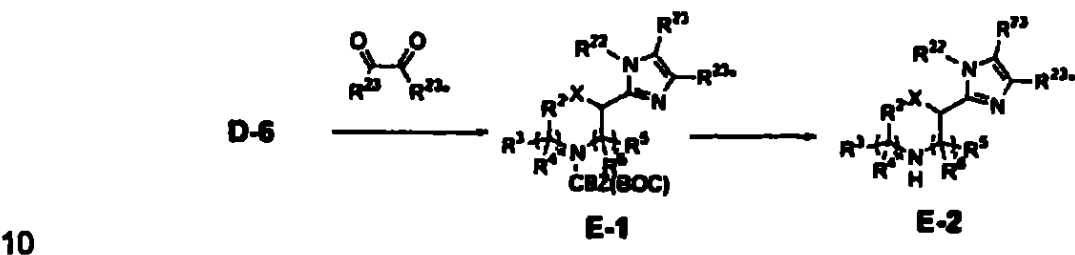
produce un compuesto de la fórmula D-13. La desprotección como la que se indica en el esquema A proporciona los compuestos de la fórmula D-14.

Toda la química que se ilustra en el esquema D, que proporciona los intermedios de pirrolilo D-8 y D-14, se describe de una manera más completa en la literatura (*J. Med. Chem*, 2000, 43, 409-419).

5

ESQUEMA E

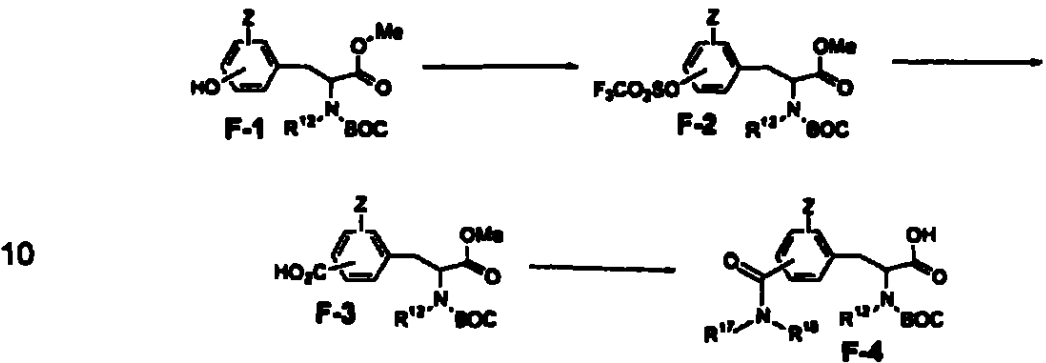
Ciertos intermedios heterocíclicos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente
5 esquema E.



Más específicamente, los intermedios de imidazolilo de la fórmula E-2 se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula D-6 con un compuesto diceto de la fórmula $R^{23}C(O)C(O)R^{23}$, en
15 donde los sustituyentes de R^{23} pueden ser los mismos o pueden ser diferentes, en la presencia de un reactivo como acetato de amonio, también en la presencia de un ácido como AcOH mientras se calienta, lo que produce un compuesto de la fórmula E-1. La desprotección que se ilustra en el esquema A proporciona los compuestos de la fórmula E-2

ESQUEMA F

Ciertos intermedios de ácido carboxílico de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente
5 esquema F.



Más específicamente, se puede convertir un éster metílico de la fórmula F-1 en su correspondiente triflato, tratándolo con un reactivo de la
15 fórmula (CF₃SO₂)₂NC₆H₅ en la presencia de una base como Et₃N, que proporciona un compuesto de la fórmula F-2.

Después el triflato de la fórmula F-2 se transforma en un ácido carboxílico de la fórmula F-3 al tratarlo con gas de monóxido de carbono en la presencia de un catalizador de paladio, como Pd(OAc)₂, también en la
20 presencia de una base como carbonato de potasio, también en la presencia de un reactivo como DPPF, en un solvente como DMF.

Después el ácido de la fórmula F-3 se acopla a una amina de la fórmula HNR¹⁷R¹⁸ bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptido,

utilizando un reactivo de acoplamiento como PyBOP en la presencia de un aditivo de acoplamiento como HOBT, seguido por la hidrólisis subsecuente del éster metílico con una base como LiOH, en un solvente acuoso como THF acuoso y similares, produciendo el intermedio objetivo, un compuesto de la fórmula F-4.

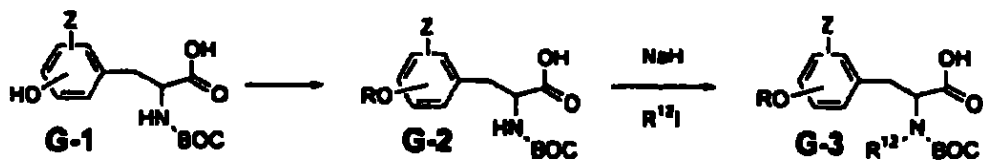
El compuesto de la fórmula F-4 se puede utilizar como se ilustra en esquemas subsecuentes, o se puede desproteger usando las condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, y utilizados en los esquemas subsecuentes.

10

ESQUEMA G

Ciertos intermedios de ácido carboxílico de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se describe en el siguiente esquema G.

15



20

Un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula G-1 reacciona con un reactivo electrofílico, como un yoduro de alquilo o bromuro de bencilo y

similares, en la presencia de una base como NaH, para producir el compuesto oxi sustituido de la fórmula G-2.

Después un compuesto de la fórmula G-2 se hace reaccionar con reactivo electrofílico como un compuesto de la fórmula R¹² en la presencia
5 de una base como NaH, que produce el intermedio de la fórmula G-3.

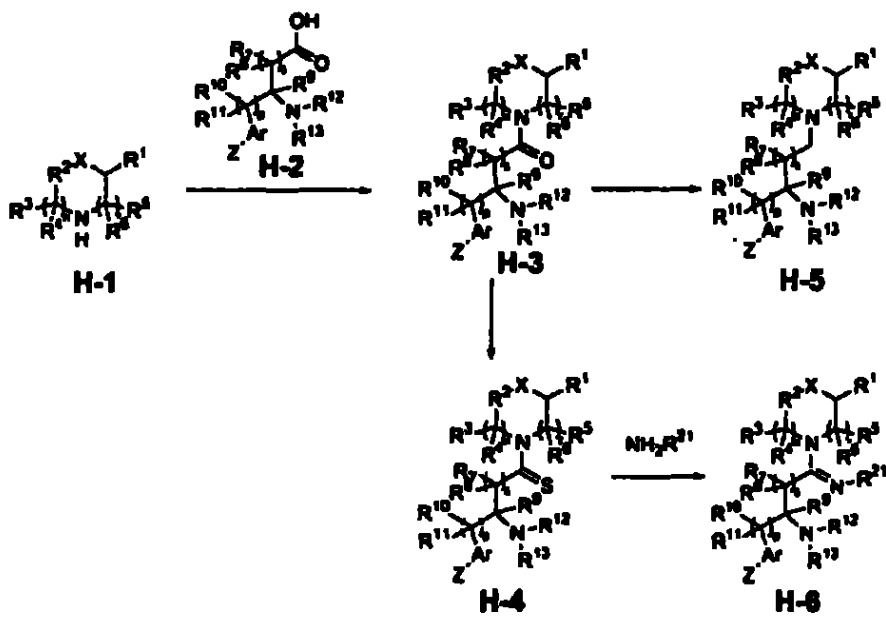
El compuesto de la fórmula G-3 se puede utilizar en esquemas subsecuentes, o puede ser desprotegido utilizando condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, y se puede usar en los esquemas subsecuentes.

10

ESQUEMA H

Ciertos compuestos objetivo de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se señala en el esquema H
15 siguiente.

20



Más específicamente, algunos de los presentes compuestos de la presente invención se pueden preparar acoplando un intermedio de la fórmula H-1, cuya síntesis se describió en los esquemas anteriores para
5 varios sustituyentes de R^1 , con un ácido carboxílico de la forma H-2, bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptido, como en la presencia de un reactivo de acoplamiento como EDC o PyBop, también en la presencia de un aditivo de acoplamiento como HOBT, que proporciona un compuesto de la fórmula H-3.

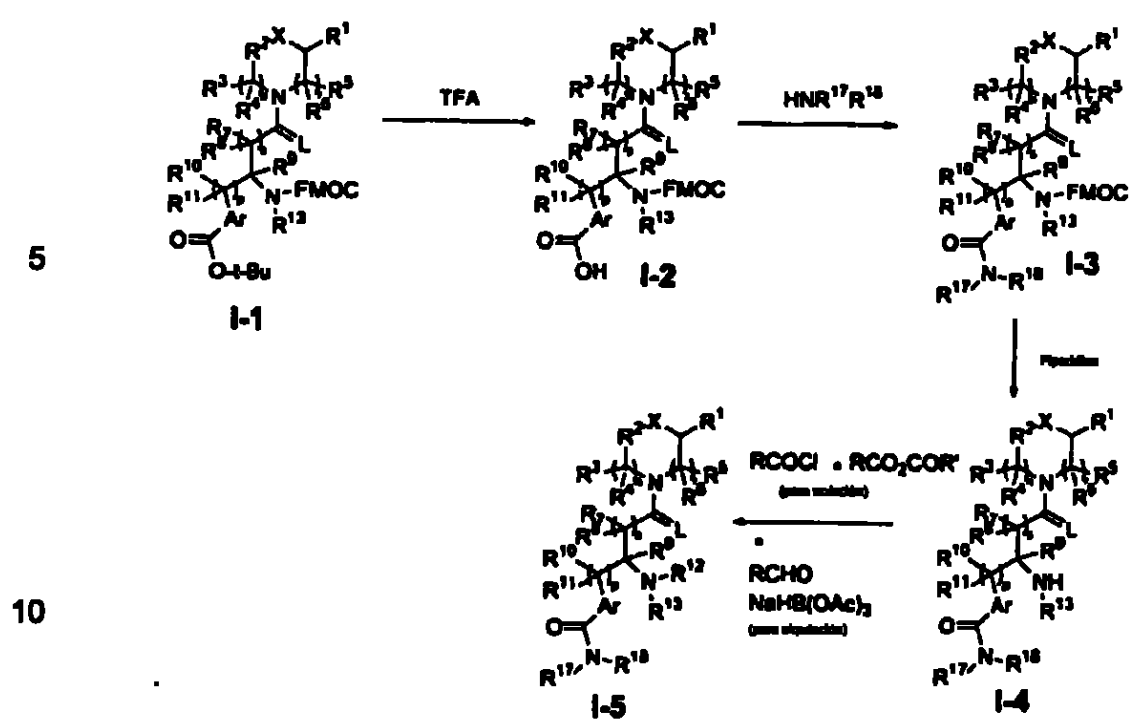
10 El compuesto de la fórmula H-3 se puede tratar con un reactivo de Lawesson, que proporciona un compuesto objetivo de la fórmula H-4 y subsecuentemente puede reaccionar con una amina de la fórmula NH_2R^{21} para proporcionar adicionalmente un compuesto objetivo de la fórmula H-8.

Alternativamente, se puede reducir un compuesto de la fórmula
15 H-3 con un agente reductor como borano, para producir un compuesto objetivo de la fórmula H-5.

ESQUEMA I

20 Ciertos compuestos objetivo de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se describe en el siguiente Esquema I.

76
74



Más específicamente, un compuesto de la fórmula I-1 se puede desproteger tratándolo con un ácido, como TFA, HCl y similares, para producir un compuesto de la fórmula I-2.

También un compuesto de la fórmula I-2 se puede acoplar con una amina bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptido, como se describió previamente para producir un compuesto de la fórmula I-3.

La desprotección de un compuesto de la fórmula I-3 se puede ver afectada por el tratamiento del compuesto con una base como piperidina, lo que produce un compuesto de la fórmula I-4.

El compuesto de la fórmula I-4 puede ser acilado adicionalmente con un reactivo apropiado, como un cloruro de ácido de la fórmula $RC(O)Cl$ o un anhídrido de la fórmula $RCO_2C(O)R'$, lo cual proporciona un compuesto de la fórmula I-5, en donde R^{12} es un grupo acilo. Alternativamente, un compuesto de la fórmula I-4 puede ser alquilado reductivamente con un aldehído de la fórmula $RCHO$ en la presencia de una agente reductor, como $NaB(OAc)_3H$ que produce un compuesto de la fórmula I-5, en donde R^{12} es un grupo alquilo.

10

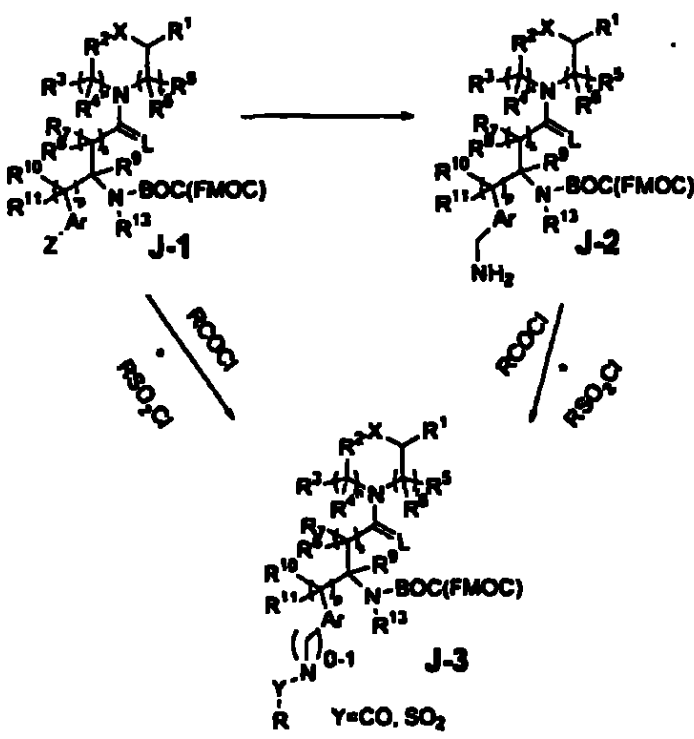
ESQUEMA J

Ciertos compuestos objetivo de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento señalado en el siguiente esquema

J.

15

20



75
76

Más específicamente, se puede reducir un compuesto de la fórmula J-1, en donde Z es CN, a un compuesto de la fórmula J-2 utilizando condiciones estándar de hidrogenación conocidas para los expertos en la
5 técnica.

El compuesto de la fórmula J-2 se puede funcionalizar después adicionalmente haciéndolo reaccionar con un cloruro de ácido de la fórmula $RC(O)Cl$, para proporcionar compuestos amino acilados de la fórmula J-3, en donde Y es CO y hay un metileno. Alternativamente, se puede hacer
10 reaccionar un compuesto de la fórmula J-2 con un cloruro de sulfonilo de la fórmula RSO_2Cl para producir una sulfonamida de la fórmula J-3, en donde Y es SO_2 y hay un metileno.

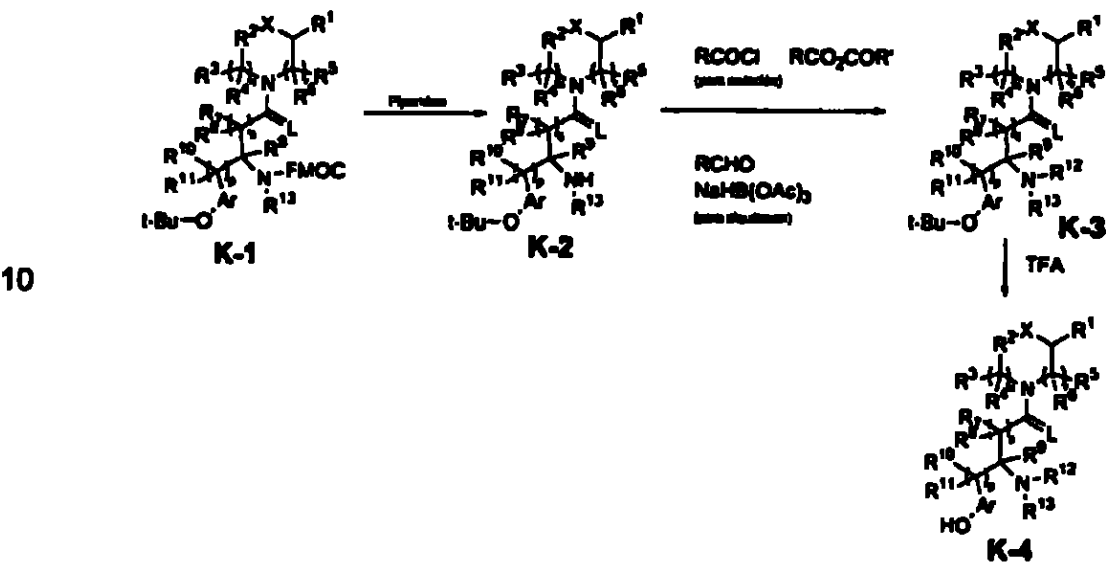
Alternativamente, cuando Z es amino, un compuesto de la fórmula J-1 puede funcionalizarse después adicionalmente mediante la
15 reacción con un cloruro de ácido de la fórmula $RC(O)Cl$ para proporcionar compuestos amino acilados de la fórmula J-3, en donde Y es CO y no hay un metileno. Alternativamente un compuesto de la fórmula J-1 se puede hacer reaccionar con un cloruro de sulfonilo de la fórmula RSO_2Cl para producir una sulfonamida de la fórmula J-3, en donde Y es SO_2 y no hay un metileno.

79
77

ESQUEMA K

Ciertos compuestos objetivo de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento señalado en el siguiente esquema

5 K.



15 desproteger utilizando condiciones estándar de desprotección conocidas para los expertos en la técnica, para producir un compuesto de la fórmula K-2.

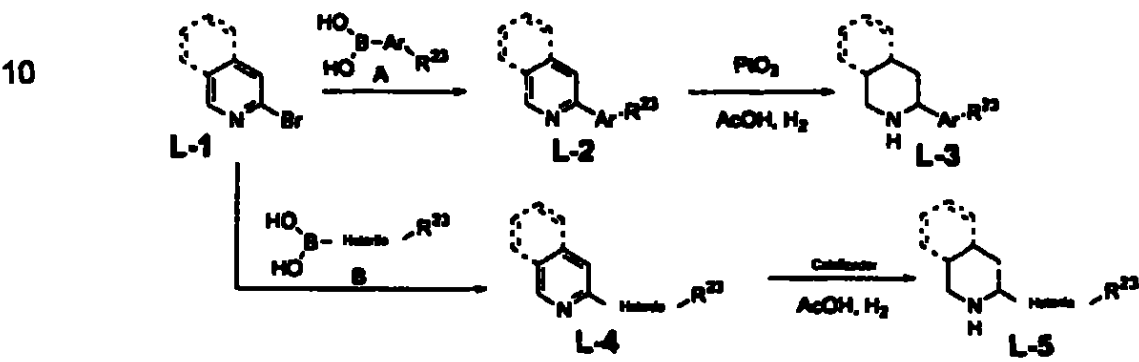
El compuesto de la fórmula K-2 puede ser acilado adicionalmente con un reactivo apropiado, como un cloruro de ácido de la fórmula RC(O)Cl o un anhídrido de la fórmula RCO₂C(O)R', que produce un
20 compuesto de la fórmula K-3, en donde R¹² es un grupo acilo. Alternativamente, se puede alquilar reductivamente un compuesto de la fórmula K-2 con un aldehído de la fórmula RCHO en la presencia de un agente reductor como NaB(OAc)₃H, que produce un compuesto de la fórmula

K-3, en donde R¹² es un grupo alquilo. La desprotección descrita previamente produce los compuestos objetivo de la fórmula K-4.

ESQUEMA L

5

Ciertos compuestos intermedios de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el siguiente esquema L.



15 L-5 se pueden preparar por el acoplamiento de Suzuki de un bromuro de arilo o heteroarilo disponible comercialmente que está representado, pero no limitado, por la fórmula L-1, con un ácido heteroaril- o aril-borónico que está representado por, pero no limitado, a los compuestos de las fórmulas A y B que produce un compuesto de las fórmulas L-2 o L-4 respectivamente. En una
20 manera similar, el compuesto de las fórmulas L-2 o L-4 se puede reducir utilizando condiciones estándar de hidrogenación conocidas para los expertos en la técnica, para producir los intermedios L-3 y L-5.

Utilizando los esquemas sintéticos generales indicados y los intermedios descritos, y variando los materiales de partida apropiados y las condiciones de reacción, como lo sabrá hacer un experto en la técnica, se pueden sintetizar también los compuestos de la presente invención,

5

EJEMPLOS SINTETICOS ESPECIFICOS

Los compuestos específicos que son representativos de la invención se pueden preparar siguiendo los siguientes ejemplos, que se ofrecen a manera de ilustración y no como limitación. No se ha hecho ningún intento por optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabrá cómo incrementar dichos rendimientos por medio de las variaciones rutinarias en los tiempos de reacción, las temperaturas, los solventes y/o los reactivos.

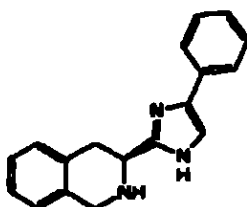
15 A menos que se indique otra cosa, las ^1H RMN fueron ejecutadas en un instrumento Bruker AC-300. Los análisis de espectros de masas se realizaron en un instrumento Fisons (instrumento de MS de electroasperción impulsado con HPLC, Hewlett- Packard).

20 *Preparación de intermedios clave y compuestos ejemplificados seleccionados*

EJEMPLO 1

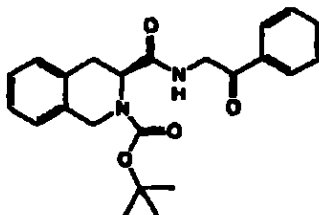
3-(4-fenil-1H-imidazol-2il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

5



10

A. Ester terc-butílico de ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoi)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico



15

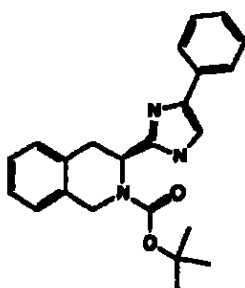
Un éster 2-tertbutilico de ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,3-dicarboxílico (2.77 g, 10 mmoles) y 2-amino-1fenil-etanona (1.71 g, 10 mmoles), y HOBT (1-hidroxibenzo-tiazol) (2.70 g, 20 mmoles) se disolvieron en diclorometano (100 ml). La solución se enfrió a 0°C y después se añadió (4-dimetilamino-butil)-etil-carbodiimida (2.29 g, 12 mmoles) seguida por NMM (N-metil-morfolino) (1.31 g, 13 mmoles). Después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 72 horas la mezcla de reacción fue extraída con agua, y la fase orgánica se extrajo consecutivamente con

NaHCO₃ saturado, ácido cítrico 2N y NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto del título como una espuma amarilla. La cromatografía de líquidos (LC) indicó que el compuesto tenía una pureza de 86% (214 nm), y se utilizó sin ninguna purificación adicional.

5

B. Ester terc-butílico de ácido 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isquinolin-2-carboxílico

10



El producto preparado en el paso A anterior (3.55 g, 9 mmoles), NH₄OAc (acetato de amonio) (20.89 g 270 mmoles) y AcOH (ácido acético) (30 ml) se combinaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue calentada en un baño de vapor durante aproximadamente 3 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de suspensión en hielo (400 g). A esta mezcla se le añadió hidróxido de amonio concentrado (50 ml) y etiléter. Las capas fueron separadas, y la fase acuosa se lavó con una segunda porción de etiléter. Las fases orgánicas fueron combinadas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida para producir una espuma café. Esta muestra fue purificada mediante HPLC preparativo para producir el compuesto purificado

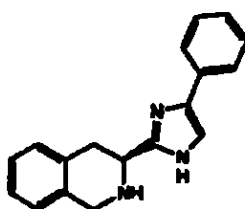
del título como un polvo blanco. La LC indicó que la muestra tenía una pureza del 96% a 214 nm.

Medido MW (MH^+): 376

5

C. 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

10



15

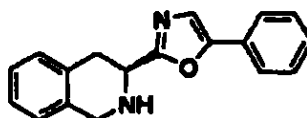
20

Se enfrió ácido trifluoroacético (TFA) (4 ml) en un tubo de ensayo a aproximadamente 0°C. Después se le añadió al solvente frío el producto preparado en el paso B (0.75 g, 2 mmoles) anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. El TFA en exceso fue removido bajo un vapor de gas de N_2 . El residuo fue dividido entre diclorometano (15 ml) y $NaHCO_3$ saturado. Después volvió a extraerse la fase acuosa con una segunda porción de diclorometano y se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró, para producir el compuesto del título en una solución de diclorometano. Después se utilizó el producto filtrado en el siguiente paso sin ninguna purificación o aislamiento adicional.

Medido MW (MH^+): 276

EJEMPLO 2**3-(5-fenil-oxazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina**

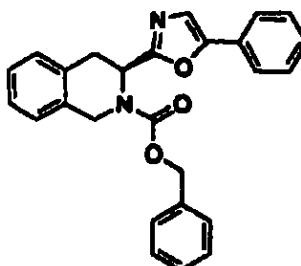
5



10

La deshidratación de éster bencílico de ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (preparado de una manera similar como el éster terc-butílico del ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico del ejemplo 1) con POCl_3 , produce el siguiente compuesto intermedio:

15



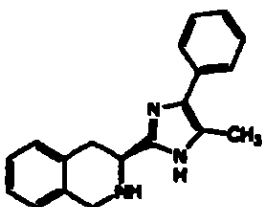
20

El grupo CBZ se remueve fácilmente del oxazol resultante mediante el tratamiento con yodotrimetilsilano. El intermedio de nor-amina oxazol resultante puede continuar para preparar varios compuestos ejemplificados.

EJEMPLO 3

3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina

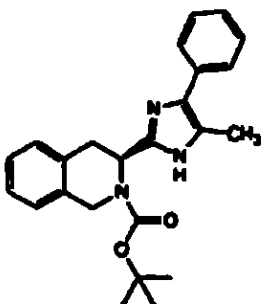
5



10

A. Éster terc-butílico de ácido 2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

15



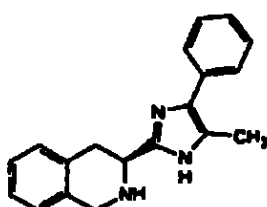
El éster terc-butílico de ácido 3-formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (1.83 g, 7 mmoles) se combinó con AcOH (25 ml) al cual se le añadió inmediatamente 1-fenil-propano-1,2-diona (3.11 g, 21 mmoles) y NH_4OAc (13.49 g, 175 mmoles). Después se colocó la mezcla de reacción en un baño de vapor y se calentó bajo una atmósfera de argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se añadió a una suspensión en hielo (44 g). La mezcla resultante fue

basificada mediante la adición de NH_4OH (50 ml) concentrado y después se extrajo dos veces con dietiléter (150 ml each). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el producto crudo. Este material fue purificado mediante HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

Medido MW (MH^+): 390

B. 3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina

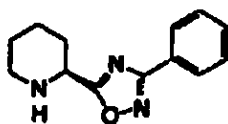
10



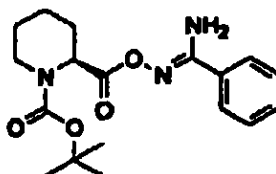
A una solución de TFA (5 ml) enfriada a aproximadamente 0°C se le añadió el compuesto preparado en el paso A anterior (1.10 g, 2.82 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Después la mezcla de reacción fue movida del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se retiró el TFA en exceso bajo vapor de N_2 . El residuo fue dividido entre NaHCO_3 saturado y diclorometano. La fase acuosa se lavó con una segunda porción de diclorometano y se combinaron las fases orgánicas. La fase orgánica combinada fue secada sobre Na_2SO_4 , después se filtró para producir el producto del título como una solución en diclorometano, que se utilizó sin ninguna purificación o aislamiento adicional.

EJEMPLO 4**(S)-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidina**

5

**A. O-Acylamidoxima**

10



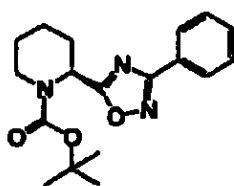
Una solución de ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidinocarboxílico (0.229 g, 1.00 mmol) y N-hidroxibenzamidina (0.140 g, 1.03 mmoles) en diclorometano (10 ml) se enfriaron en un baño de hielo. Después de una hora se añadió HOBt (0.27 g, 2.0 mmol), NMM (0.24 ml, 2.2 mmoles), y EDCI (0.25 g, 1.3 mmoles) secuencialmente con agitación y la solución amarilla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. Con la desaparición de los materiales de partida monitoreados por tlc, la reacción fue extinguida con la adición de agua fría. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturado, una solución acuosa de 2N de ácido cítrico, una solución acuosa de NaHCO₃ saturado, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo (0.216 g

de aceite amarillo brillante) fue analizado y se determinó que era O-acilamidoxima con una pureza suficiente (HPLC: 77% @ 254 nm, 75% @ 214 nm) para la siguiente reacción. MS (ES⁺) (intensidad relativa): 348.3 (100)(M+1).

5

B. Ester terc-butílico de ácido (S)-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidino-1-carboxílico

10



Una solución de la O-acilamidoxima (0.216 g) cruda en piridina (10 ml) se calentó a reflujo. Después de 4 horas el análisis por HPLC indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir un residuo que fue sometido a cromatografía instantánea de columna en gel de sílice (eluyente: hexano –EtOAc 3:1, v/v). Obteniendo 0.132 g [40% para dos pasos] de oxadiazol) como un aceite incoloro.

20

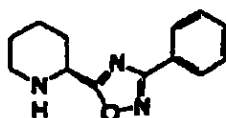
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 [(9H, s) transla 2H, m], 1.73 (2H, dt, J= 13.4, 2.7 Hz), 1.94 (1H, m), 2.38 (1H, d, J= 13.4 Hz), 3.04 (1H, br t), 4.11 (1H br s) 5.65 (1H, br d), 7.44-7.56 (3H, m), 8.09 (2H, dd, J= 7., 2.8 Hz).

90
88

MS (ES⁺) intensidad relativa: 274 (100) (M-tBu), 681 (85) (2M+Na).

C. (S)-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadizol-5-il)-piperidina

5



Una solución enfriada en hielo de 10% TFA en diclorometano fue añadida en una porción a la piperidina t-Boc protegida (0.132 g, 0.40 mmoles).
 10 La reacción se colocó en un baño de hielo y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Con la desaparición de los materiales de partida monitoreada por tlc, la reacción se diluyó con acetonitrilo y se concentró al vacío a temperatura ambiente. Obteniendo 0.186 g (100% para sal de bis TFA) de la piperidina del título como una cera beige. HPLC demostró un
 15 producto crudo que tiene una pureza del 100% @ 254 nm y 214 nm.

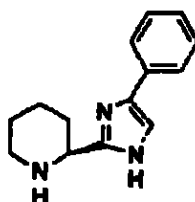
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.72 (1H, br t), 1.89 (3H, m), 2.20 (1H, br dt), 2.42 (1H, br d), 3.17 (1H, br t), 3.59 (1H, br d), 4.68 (1H, dd, J=9.7, 3.5 Hz), 7.41- 7.53 (3H, m), 7.98 (2H, d, J= 8.1 Hz)

MS (ES⁺) (intensidad relativa) 230 (100) (M+1).

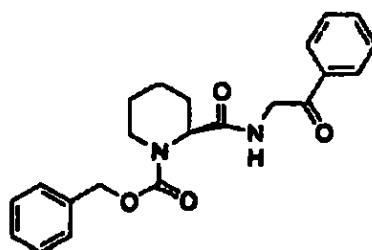
20

EJEMPLO 5**2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina**

5

**A. Ester bencilico de ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidino-1-carboxílico**

10

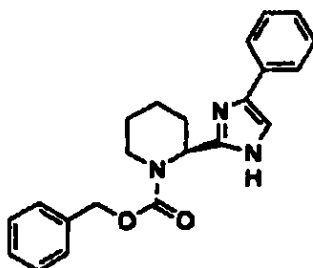


Se mezclaron ácido (S)-1-(carbobenciloxi)-2-piperidinocarboxílico
15 (15.8 g, 60 mmoles), clorhidrato de 2-amino-1fenil-etanona (10.30 g, 60 mmoles) y HOBT (1-hidroxibenzo-triazol) (16.20 g, 120 mmoles) en diclorometano (400 mL). La mezcla agitada se enfrió a 0°C y después se le añadieron (4-dimetilamino-butil)-etilo-carbodiimida (14.90 g, 78 mmoles) y NMM (N-metil-morfolino) (7.27 g, 72 mmoles). Después se calentó la mezcla
20 de reacción a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla de reacción fue tratada con agua, y se filtró el sólido resultante. La fase orgánica del filtrado fue separada y lavada consecutivamente con NaHCO₃ saturado, ácido cítrico a 2N, y NaHCO saturado una vez más, después se secó sobre

MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto del título de éster bencílico de ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidino-1-carboxílico como un aceite amarillo, el cual fue utilizado sin ninguna purificación adicional.

5 B. Ester bencílico de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidino-1-carboxílico

10



Se mezclaron a temperatura ambiente éster bencílico de ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (22.83 g, 60 mmoles), NH₄OAc (acetato de amonio) (63.5 g, 824 mmoles), AcOH (ácido acético) (30 ml), y xileno (350 ml), y con agitación la mezcla de reacción fue calentada en un baño de aceite a 165°C durante aproximadamente 6 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución salina. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo una presión reducida para producir 31.24 g de un polvo blanco mate. Esta muestra fue triturada en etiléter (100 ml), se filtró y se enjuagó libremente con etiléter para producir 15.12 g (70% en dos pasos) del producto deseado de éster bencílico de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-

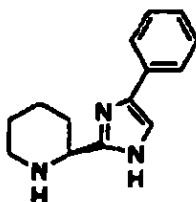
15

20

carboxílico como un sólido blanco. El análisis de HPLC demostró que el compuesto era 100% puro a 254 nm y 98.1% puro a 214 nm.

C. 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina

5

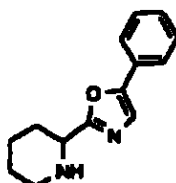


10 El éster bencílico de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (7.50 g, 20.75 mmoles) suspendido en etanol (200 ml) se añadió a una botella de Parr bajo una cubierta de Ar que contenía 0.75 g de 10% Pd/C. Después la muestra fue tratada con hidrógeno durante 48 horas a una presión de 3.16 Kg/cm². La mezcla resultante se filtró a través de Dicalite y se
15 concentró bajo una presión reducida para producir 5.45 g de un aceite café. Este material fue triturado consecutivamente con etiléter, después con acetonitrilo enfriado con hielo (10 ml). El sólido resultante se filtró y se enjuagó con 5 ml de acetonitrilo enfriado con hielo para producir 2.86 g (61%) de la 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina deseada como un sólido blanco, la cual era
20 99.6% puro por HPLC a 254 y 214 nm. (LC/MS; medido MW (MH⁺): 228).

EJEMPLO 6

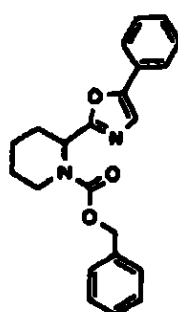
2-(5-Fenil-oxazol-2-il)-piperidina

5



C. Ester bencílico de ácido 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico

10



15

A 0.8 g (2.0 mmoles) de éster bencílico de ácido 2-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico se le añadió 4 ml de oxiclورو de fósforo. La mezcla resultante se calentó a 120°C bajo argón durante 1 hora. Después se vertió la mezcla sobre hielo y el pH fue ajustado a pH ~7 con la adición de una solución de hidróxido de amonio. La solución resultante fue

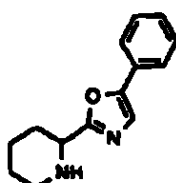
20 extraída tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un aceite café. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. Después el tapón se enjuagó con una solución de metanol en

cloroformo al 5%. El filtrado se concentró a 0.56 g (1.5 mmoles, 75% rendimiento crudo) de éster bencillico de ácido 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico, un aceite café. El aceite tenía una pureza del 80% por el análisis de LC y se utilizó sin ninguna purificación adicional.

5

D. 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidina

10



15

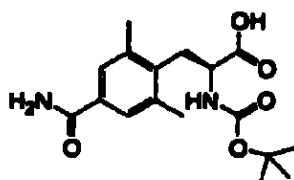
20

Una solución de 0.56 g (1.5 mmoles) de éster bencillico de ácido 2-(5-fenil-oxazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico en 5 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo bajo argón, se añadió a 5 ml de yoduro de trimetilsililo. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 10 ml de metanol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla resultante se dividió entre dietiléter y 2N de ácido clorhídrico. La capa acuosa fue separada, se basificó con 2N de hidróxido de sodio y se extrajo dos veces con dietiléter. Los extractos del etiléter combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a 0.20 g (0.88 mmoles, 58% rendimiento) de un aceite amarillo. El aceite fue 98% puro mediante el análisis de LC.

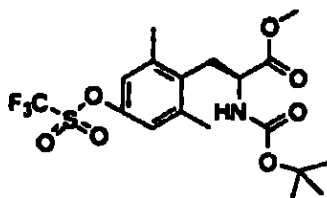
EJEMPLO 7

Acido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)- **propiónico**

5



10 **A. Ester metílico de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-** **dimetil-4-trifluorometansulfonilfenil)-propiónico**



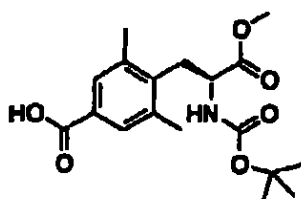
15

En una solución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7.0 g, 21.6 mmoles) y *N*-feniltrifluorometansulfonimida (7.9 g, 22.0 mmoles) en diclorometano (60 ml) se añadió trietilamina (3.25 ml, 23.3 mmoles). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Cuando desaparecieron los materiales de partida monitoreados por Tlc, la reacción fue templada con la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa de 1 *N* NaOH, agua y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la

evaporación, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (eluyente: EtOAc-hexano 3:7, p/p) para producir el trifato del título. 9.74 g, 99%;

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (9H, s), 2.39 (6H, s), 3.06 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.51–4.59 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.92 (2H, s); MS (ES+) (intensidad relativa): 355.8 (100) (M-Boc)+.

B. Acido (S)-4-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metoxycarboniletil)-3,5-dimetilbenzoico

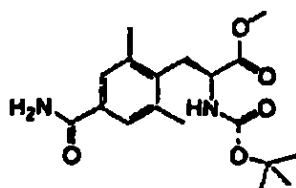


A una suspensión de trifato (9.68 g, 21.3 mmoles), K_2CO_3 (14.1 g, 0.102 moles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.48 g, 2.13 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF, 2.56 g, 4.47 mmoles) en DMF (48 ml) se sometió a burbujeo en CO gaseoso en 15 minutos. La mezcla se calentó a 60°C durante 8 horas con un balón de CO. La mezcla fría se dividió entre NaHCO_3 y EtOAc, y se filtró. Se separó la capa acuosa, se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, se extrajo con EtOAc, y finalmente se secó sobre Na_2SO_4 . La recristalización a partir de EtOAc-hexano produjo el ácido del título. 7.05 g, 94%;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 2.42 (6H, s), 3.14 (2H, J=7.4 Hz), 3.65 (3H, s), 4.57-4.59 (1H, m), 5.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.75 (2H, s); MS (ES+) (intensidad relativa: 251.9 (100) (M-Boc)+.

5 C. Ester metílico de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)propiónico

10

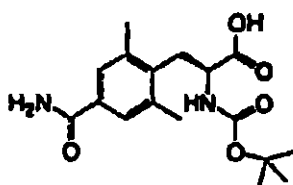


En una solución agitada de ácido benzoico del paso B (3.00 g, 8.54 mmoles), PyBOP (6.68 g, 12.8 mmoles) y HOBt (1.74 g, 12.8 mmoles) en DMF (36 ml) se añadió DIPEA (5.96 ml, 34.2 mmoles) y NH₄Cl (0.92 g, 17.1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de dividirla entre una solución de NH₄Cl acuoso y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico a 2 N, una solución acuosa de NaHCO₃ saturado y una solución salina, y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la concentración, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna instantánea (eluyente: EtOAc) para producir la amida del título. 3.00 g, 100%;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (9H, s), 2.39 (6H, s), 3.11 (2H, J=7.2 Hz), 3.65 (3H, s), 4.53-4.56 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=8.7 Hz), 5.65 (1H, br

s), 6.09 (1H, br s), 7.46 (2H, s); MS(ES+) (intensidad relativa): 250.9 (100) (M-Boc)+.

D. Acido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-
 5 dimetilfenil)propiónico



10

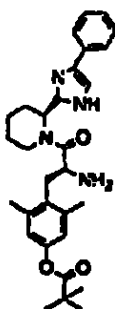
En una solución enfriada con hielo de éster metílico del paso C (2.99 g, 8.54 mmoles) en THF (50 ml) se añadió una solución acuosa LiOH (1 N, 50 ml) y se agitó a 0°C. Al desaparecer los materiales de partida monitoreados por Tlc, los solventes orgánicos fueron removidos y la fase
 15 acuosa se neutralizó con 1 N HCl a 0°C frío, y se extrajo con EtOAc, finalmente se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Se filtró y evaporó hasta secarlo para producir el ácido del título. 2.51 g, 87%;

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.30 (9H, s), 2.32 (6H, s), 2.95 (1H, dd, J=8.8, 13.9 Hz), 3.10 (1H, dd, J=6.2, 14.0 Hz), 4.02-4.12 (1H, m),
 20 7.18-7.23 (2H, m), 7.48 (2H, s), 7.80 (1H, s); MS(ES+) (intensidad relativa): 236.9 (6) (M-Boc)+.

EJEMPLO 8

Ester 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil]-3,5-dimetil-fenilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico

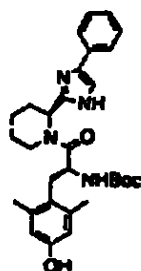
5



10

A. Ester terc-butílico de ácido {1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2[2(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil]-carbámico

15



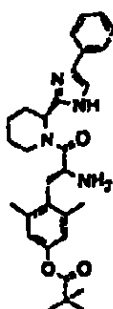
A una mezcla de 114 mg (0.5 mmoles) de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina, 155 mg (0.5 mmoles) de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, 135 mg (1.0 mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol, y 115 mg (0.6 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida se le añadió 1 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche bajo argón. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada, se lavó con ácido cítrico, una solución de bicarbonato

de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 214 mg (0.41 mmoles, rendimiento de 82%) del producto crudo de éster terc-butílico de ácido {1-(4-hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-etil}-carbámico, que se utilizó para el siguiente

5 paso sin ninguna purificación adicional.

B. Ester 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetil-fenílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

10



15

A una solución de éster terc-butílico de ácido {1-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil}carbámico

20 en 5 ml de cloroformo, enfriada en baño con hielo bajo argón, se le añadió 62 μ l (0.5 mmoles) de 2,2-dimetilpropionilo, seguido por 75 μ l (0.5 mmoles) de DBU. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a la temperatura ambiente y que se agitara durante una noche. El análisis LC indicó que la

reacción estaba completa. A esta mezcla se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 2 horas, la LC indicó que la reacción estaba ~50% completa. Se añadió 1 ml adicional de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante una hora adicional, el análisis LC
5 indicó que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla y se purificó sobre una LC preparativa de Gilson. Se obtuvo 61 mg (0.10 mmoles, 25% de rendimiento) del producto éster 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-3,5-dimetilfenilo de ácido 2,2-dimetilpropiónico como un polvo blanco.

10 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.08-1.75 (13H, m), 1.88-2.22 (3H, m), 2.41-2.69 (4H, m), 3.12-3.53 (3H, m), 4.57-5.02 (3H, m), 5.88 (0.3H, t), 6.60 (0.3H, s), 6.85 (1H, s), 7.39-7.88 (6H, m).

TLC (90:9:1, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH) R_f = 0.50

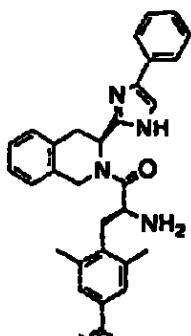
EM (ES+) (intensidad relativa): 503.0 (100).

15

EJEMPLO 9

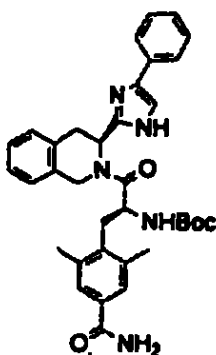
Isómero S,S de 4-{2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isouquinolin-2-il]propil]-3,5-dimetilbenzamida

20



5 A. Ester terc-butílico de ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetilbencil)-
2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
il]etil}carbámico

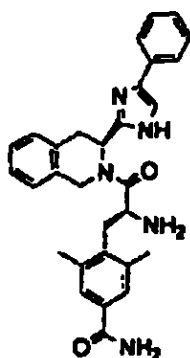
10



A una solución de 220 mg (0.8 mmoles) de 3-(4-fenil-1H-
15 imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 269 mg (0.8 mmoles) de 2-terc-
butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico, 216 mg (1.6
mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol y clorhidrato de 184 mg (0.96
mmoles) de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida se le añadió 3 ml de
dimetilformamida. Se dejó que la mezcla resultante se agitara durante una
20 noche a temperatura ambiente bajo argón. Se repartió la mezcla entre acetato
de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de
magnesio y se concentró. Se tomó el producto éster terc-butílico de ácido {1-
(4-carbamoil-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-

1H-isoquinolin-2-il]etil]carbámico para el siguiente paso sin purificación adicional.

B. Isómero S,S. de 4-[2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]propil]-3,5-dimetilbenzamida



10

A 0.8 mmoles de éster terc-butílico de ácido {1-(4-carbamoil-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etil]carbámico, enfriado con baño con agua bajo argón, se le añadió 3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 3 horas, se concentró la mezcla de reacción y se purificó sobre un sistema de LC preparativa de Gilson. Se obtuvo 79 mg (0.13 mmoles) del isómero S,S puro de 4-[2-amino-3-oxo-3-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]propil]-3,5-dimetilbenzamida y 58 mg (0.09 mmoles) de una mezcla de diastereómeros para un total de 137 mg (0.22 mmoles, 28% de rendimiento). Datos para el isómero "puro" (pueden contener una traza de otro isómero, como es evidente por tlc):

20

105
103

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.85 (0.5H, dd), 2.13-2.51 (6H, m), 2.91 (0.4 H, dd), 3.18-3.52 (4H, m), 3.70 (0.5H, d), 4.28-4.47 (1H, m), 4.60-5.06 (2.5H, m), 5.62 (0.5H, t), 6.95-7.90 (13H, m).

TLC (90:9:1, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH) R_f = 0.31 mayor, 0.23 menor

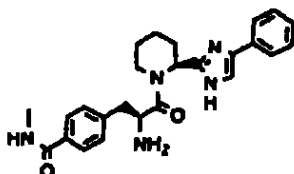
5

EM(ES+) (intensidad relativa): 494.1 (100).

EJEMPLO 10

4-{2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]-N-metilbenzamida

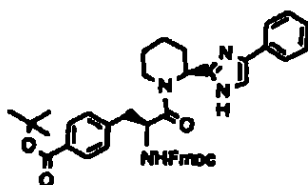
10



15

A. Ester terc-butílico de ácido 4-[2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]-benzoico

20



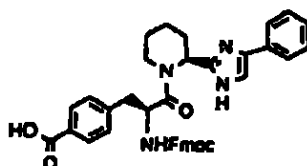
A una mezcla de 182 mg (0.8 mmoles) de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidina, 390 mg (0.8 mmoles) éster terc-butílico de ácido 4-[2-carboxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)etil]benzoico, 216 mg (1.6 mmoles) de

106
104

clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 192 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol se le añadió 2.5 ml de dimetilformamida. Se dejó que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió luego la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se
5 separó sobre MgSO_4 y se concentró a 670 mg de producto crudo.

B. Acido 4-[2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-3-oxo-3-[2(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]benzoico

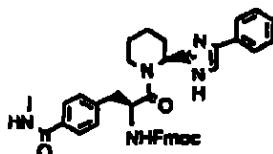
10



A 670 mg del producto del paso A (crudo, pero que eran supuestamente 0.8 mmoles con base en la reacción previa), enfriado en baño
15 con hielo bajo argón, se le añadió 3 ml de ácido trifluoroacético. Se dejó que la mezcla resultante volviera lentamente a la temperatura ambiente y se agitara durante 5 horas. Se repartió luego la mezcla entre solución saturada de NaHCO_3 y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a 139 mg de un sólido blanco (83% puro por LC). Se extrajo la
20 capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se concentraron a 0.10 g de aceite amarillo (70% puro por LC). Se obtuvo un total de 239 mg (0.37 mmoles, 47% de rendimiento) del producto crudo del título.

C. Ester 9H-fluoren-9-ilmetillico de ácido 1-(4-metilcarbamoilbenzil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-etil]carbámico

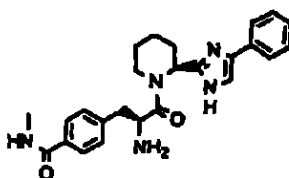
5



A una mezcla de 150 mg (0.23 mmoles) del producto del paso B,
10 17 mg (0.25 mmoles) de clorhidrato de metilamina, 27 μ l 80.25 mmoles) de N-metilmorfolina, 62 mg (0.46 mmoles) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 57 mg (0.3 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida se le añadió 2 ml de dimetilformamida. Se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente bajo argón durante 5.5 horas. Se repartió la
15 mezcla entre acetato de etilo y agua y se separó. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 y se concentró. Se obtuvo 148 mg (0.21 mmoles, 92% de rendimiento) de producto crudo.

D. 4-[2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil]-N-metilbenzamida

20



A una solución de 148 mg (0.21 mmoles) del producto del paso C en 2 ml de cloroformo se le añadió 2 ml de piperidina. Se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente abajo argón durante 3.5 horas.

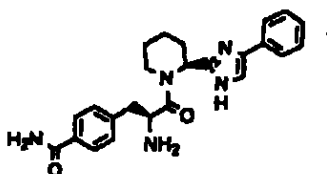
- 5 Se concentró bajo la mezcla de reacción y se purificó el residuo sobre un sistema de LC preparativa de Gilson. Se liofilizó el producto para obtener 47 mg (0.08 mmoles, 48% de rendimiento) del producto deseado como un polvo blanco que era supuestamente una sal TFA.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1.20-1.45 (2H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, m), 2.90 (3H, d), 2.95-3.21 (2H, m), 3.78 (1H, m), 4.54 (1H, d), 5.12 (1H, s), 5.92 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.33-7.88 (10H, m)

TLC (90:9:9, CHCl₃:MeOH:NH₄OH) R_f = 0.33

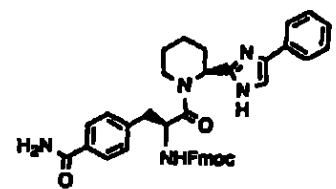
EJEMPLO 11

- 15 4-[2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]benzamida



A. Ester 9H-fluoren-9-ilmetilico de ácido {1-(4-carbamoilbencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil}carbámico

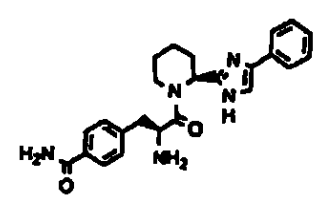
5



A una mezcla de 138 mg (0.5 mmoles) de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina, 215 mg (0.5 mmoles) de ácido 3-(4-carbamoilfenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propiónico, 135 mg (1.0 mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol, 115 mg (0.6 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimido se le añadió 2 ml de dimetilformamida. Se dejó que la mezcla resultante se agitara a temperatura ambiente bajo argón durante una noche. Se repartió luego la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se seco sobre MgSO₄ y se concentró a un aceite amarillo de cual se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

20

B. 4-[2-Amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]benzamida



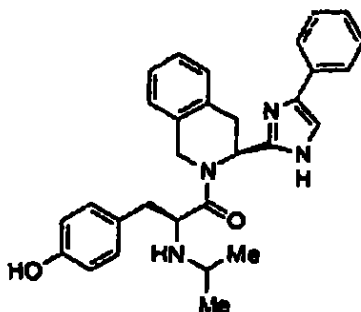
A una solución del producto del paso A (que eran supuestamente 0.5 mmoles con base en el paso previo), en 4 ml de cloroformo se le añadió 1 ml piperidina. Se dejó que la mezcla se agitara durante una noche a temperatura ambiente bajo argón. Se concentró luego la mezcla y se purificó el residuo sobre un sistema de LC preparativa de Gilson. Por LC, se determinó que el compuesto era una mezcla al 88:12 de diastereómeros, predominando el isómero S,S (como se extrajo). Se obtuvo 48 mg (0.083 mmoles, 17% de rendimiento) del producto como un polvo amarillo pálido que era supuestamente una sal de TFA.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3.10-3.58 (4H, m), 4.20 (0.2H, d), 4.68-5.06 (3H, m), 5.33 (0.2H, m), 5.63 (1H, m), 5.85 (0.2H, m), 7.01-7.23 (2H, m), 7.25-7.67 (10H, m), 7.69-7.88 (3H, m).

TLC (90:9:9, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH) R_f = 0.53 (menor), 0.60 (mayor).

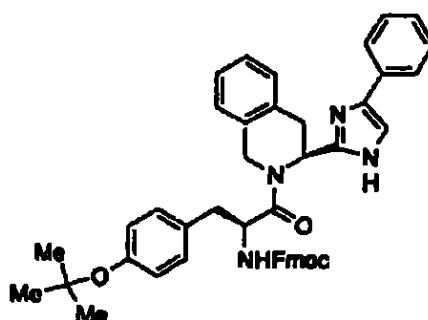
EJEMPLO 12

3-(4-Hidroxi-fenil)-2-Isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona



A. Ester 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido {1-(4-terc-butoxibencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etil}carbámico

5

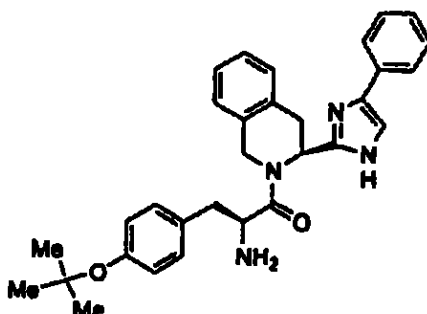


10 Se disolvió ácido 3-(4-terc-butoxifenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propiónico (1.93 g, 4.2 mmoles) en diclorometano (100 ml), enfriado a 0°C, se añadió luego N-metilmorfolina (0.42 g, 4.2 mmoles) puro seguido por cloroformiato de isobutilo (0.52 ml, 4 mmoles). Después de 1.25 horas, se añadió 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)1,2,3,4-tetrahidro-
15 isoquinolina (1.10 g, 4 mmoles) puro y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se extrajo la reacción con agua, se saturó luego con NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2.53 g (88%) de espuma café, el producto deseado éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de ácido {1-(4-terc-butoxibencil)-2-oxo-2-
20 [3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etil}carbámico, el cual se usó sin purificación adicional.

(LC/EM; PM (MH⁺) medido: 717).

B. 2-Amino-3-(4-terc-butoxifenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona

5

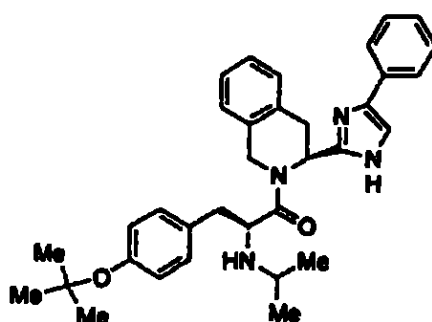


Se añadió piperidina en metanol (20%; 2 ml) a éster 9H-fluoren-
 10 9-ilmetílico de ácido {1-(4-terc-butoxibencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etil}carbámico (0.20 g, 0.28 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se concentró la reacción bajo presión reducida y se usaron 200 mg residuales del producto deseado 2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-
 15 isoquinolin-2-il]-propan-1-ona, como estaba sin purificación adicional.

(LC/EM; PM (MH⁺) medido: 495).

C. 3-(4-terc-Butoxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona

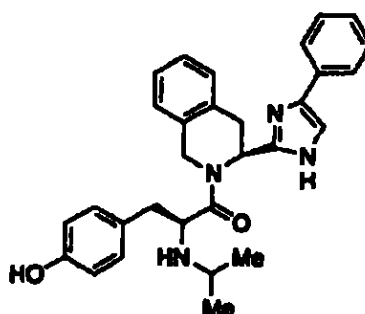
20



Se disolvió 2-amino-3-(4-terc-butoxifenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona (0.145 g, 0.29 mmoles) en 1,2-dicloroetano (12 ml). Se añadió acetona (0.068 g, 1.17 mmoles) a la solución, seguido por ácido acético (0.018 g, 0.29 mmoles) y triacetoxiborohidrato de sodio (0.10 g, 0.47 mmoles). Después de 3 horas, se trató la reacción con NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Se separaron luego las capas, se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 0.16 g de aceite transparente. Se trató este aceite con éter etílico (2 ml) y se filtró el sólido resultante y se enjuagó en éter etílico para dar 80 mg (38%) el producto deseado 3-(4-terc-butoxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona como un sólido blanco, el cual resultó ser 100% puro por HPLC a 254 y 214 nm.

(LC/EM; PM (MH^+) medido: 537).

D. 3-(4-hidroxi-fenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona

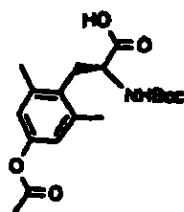


Se añadió 3-(4-terc-butoxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona (0.086 g, 0.16 mmoles) a ácido trifluoroacético enfriado con hielo (3 ml). Después de 1.5 horas, se concentró la reacción bajo presión reducida para dar un aceite transparente. Se purificó este material mediante HPLC preparativa de Gilson, dando por resultado el aislamiento del producto deseado 3-(4-hidroxifenil)-2-isopropilamino-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona como un sólido blanco después de la liofilización, lo cual resultó ser 100% por HPLC a 254 y 214 nm.

(LC/EM; PM (MH⁺) medido: 481).

EJEMPLO 13

Acido 3-(4-acetoxi-2,6-dimetilfenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico

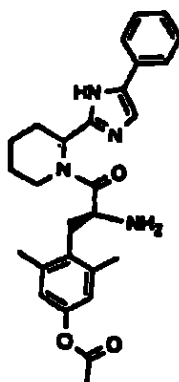


A una solución de 0.77 g (2.5 mmoles) de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propiónico y 3 ml de solución 3N de hidróxido de sodio, enfriada en baño con hielo, se le añadió 0.89 ml (9.4

mmoles) de anhídrido acético gota a gota durante aproximadamente 30 segundos. Después de agitar durante 2 horas, se acidificó la mezcla con la adición de 4.5 ml de ácido clorhídrico 2N. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se secaron los materiales orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio y se concentraron a un aceite transparente. Se usó el producto del título para la siguiente reacción sin purificación adicional.

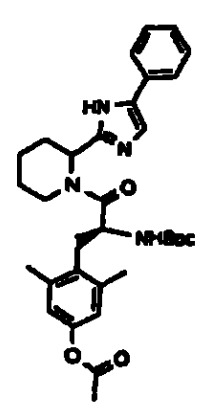
EJEMPLO 14

Ester 4-[2-amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil]-3,5-dimetilfenílico de ácido acético



A. Ester 4-[2-terc-butoxycarbonilamino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil]-3,5-dimetilfenílico de ácido acético

5



10

15

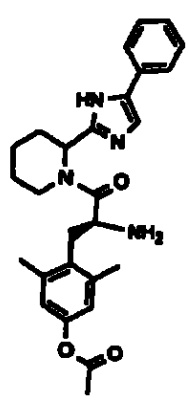
20

A una mezcla de 0.377g (1.66 mmoles) de 2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina, 0.72g (1.66 mmoles) de 3-(4-acetoxi-2,6-dimetilfenil)-terc-butoxicarbonilaminopropiónico, 0.448g (3.32 mmoles) de hidrato de hidroxibenzotriazol y 0.383g (1.99 mmoles) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida se le añadió 2.5 ml de dimetilformamida. Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo argón durante una noche. Se repartió luego la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvo 0.81 g (1.4 mmoles, 88% de rendimiento) del producto puro con un aceite café, el cual se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

B. Ester 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetilfenílico

44
15

5



10

A una solución de 0.81 g (1.4 mmoles) del producto del paso A en 5 ml de cloroformo, enfriado en baño con hielo, se añadió 3.5 ml de ácido trifluoroacético. Se dejó que la mezcla volviera lentamente a la temperatura ambiente y que se agitara bajo argón durante 3 horas. Se concentró la mezcla a 0.59g (1.3 mmoles, 93% de rendimiento) del producto como un aceite café.

15

Se tomó la mitad de éste para el siguiente paso como un producto crudo. Se purificó la mitad sobre una LC preparativa de Gilson. Se obtuvo 0.083 g (0.14 mmoles) como un producto blanco que era supuestamente una sal de TFA.

20

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 1.06-1.35 (1H, m), 1.49-1.74 (2H, m), 1.75-2.20 (3H, m), 2.20-4.0 (6H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 3.12-3.71, (2H, m), 4.56-5.12 (1.5H, m), 5.92 (0.5H, t), 6.64-6.90 (2H, m), 7.37-7.89 (5H, m).

LC 92% @ 214 nm.

TLC (90:9:1, CHCl₃:MeOH:NH₄OH)R_f = 0.33 (menor), 0.37 (mayor).

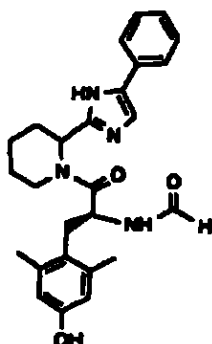
MS(ES+) (intensidad relativa): 461.3 (100).

EJEMPLO 15

N-(1-(4-Hidroxí-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-
piperidin-1-il]-etil)-formamida

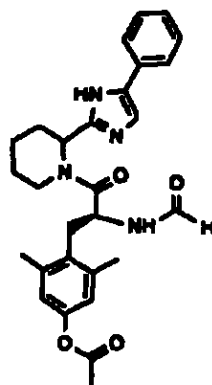
5

10



A. Éster 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-
1-il]-propil}-3,5-dimetilfenílico de ácido acético

15



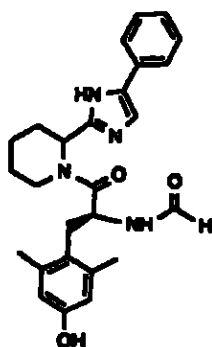
20

A una solución de 0.7 mmoles de éster 4-{2-formilamino-3-oxo-3-
[-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propil}-3,5-dimetilfenílico de ácido
acético y 0.8 ml de formaldehído, enfriada en un baño con hielo bajo argón, se
le añadió 0.5 ml de ácido acético. Se dejó que la mezcla resultante volviera

lentamente a la temperatura ambiente y que se agitara durante una noche. Se extrajo luego mezcla con acetato de etilo. Se lavó el acetato de etilo con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 0.39 g de un aceite amarillo anaranjado que se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional.

B. N-[1-(4-hidroxi-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil]formamida

10



15

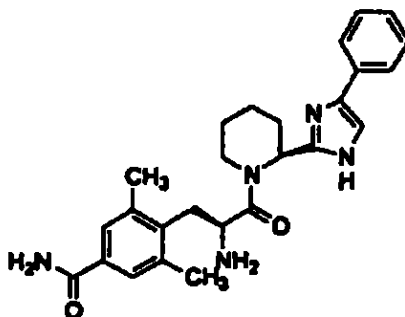
A una solución de 0.34 g (0.7 mmoles) del producto del paso A en aproximadamente 10 ml de metanol se le añadió 0.211 g (1.5 mmoles) de carbonato de potasio. Después de agitar durante dos horas, el análisis LC indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadieron 100 mg adicionales de carbonato de potasio y se agitó la mezcla durante 2 horas más. La reacción estuvo completa por análisis LC. Se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó al concentrado sobre un sistema de LC preparativa para obtener 45 mg (0.08 mmoles, 10% de rendimiento) del producto como un polvo blanco. El producto era supuestamente una sal de TFA.

20

EJEMPLO 16

4-[2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-2-il]propil]-3,5-dimetilbenzamida

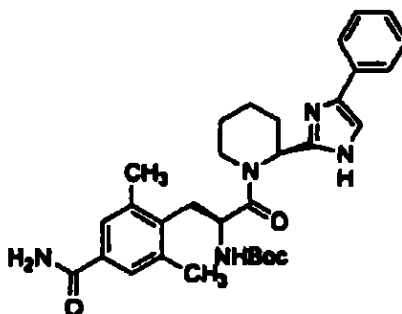
5



10

A. Ester terc-butílico de ácido {1-(4-carbamoi-2,6-dimetilbencil-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil]carbámico

15



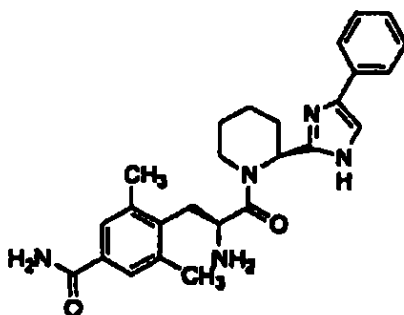
Se disolvió ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi-2,6-dimetilfenil)propiónico (0.42 g, 1.25 mmoles) en DMF (5 ml), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (0.34 g, 17.5 mmoles) y se enfrió la solución resultante a 0°C. A esta mezcla de reacción se le añadió 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0.31 g, 1.75 mmoles), seguido por (4-dimetilamino-butil)etilcarbodiimida (0.34 g, 1.75 mmoles). Se calentó luego la reacción a

temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se combinó luego la mezcla de reacción con ácido acético 2N y se lavó múltiples veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas y se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 600 mg del producto deseado éster terc-butílico de ácido {1-(4-carbamoyl-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil}carbámico.

Como un vidrio que se uso como estaba (TLC: 5:1 CHCl_3 : MeOH R_f = 0.6).ac

10 B. 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-propil}-3,5-dimetilbenzamida

15



20

A éster terc-butílico de ácido {1-(4-carbamoyl-2,6-dimetilbencil)-2-oxo-2-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]etil}carbámico (0.60 g, 1.10 mmoles) se le añadió a 0°C ácido trifluoroacético (4 ml). Se calentó la solución resultante a temperatura ambiente y después de 30 minutos se removió el ácido trifluoroacético en exceso bajo una corriente de nitrógeno. Se purificó este material mediante una HPLC preparativa de Gilson dando por resultado

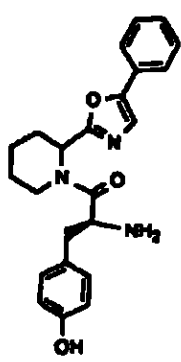
el aislamiento del producto deseado 4-{2-amino-3-oxo-3-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]propi]-3,5-dimetilbenzamida como un sólido blanco después de la liofilización, el cual resultó ser 100% puro por HPLC a 254 y 214 nm, (LC/EM; PM (MH⁺) medido: 446).

5

EJEMPLO 17

2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-1-[2-(5-feniloxazol-2-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

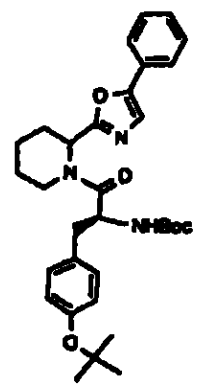
10



15

A. Ester terc-butílico de ácido {1-(4-terc-butoxibencil)-2-oxo-2-[2-(5-feniloxazol-2-il)-piperidin-1-il]etil}carbámico

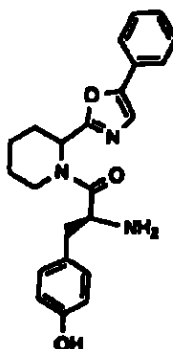
20



A una mezcla de 0.20 g (0.88 mmoles) de 2-(5-feniloxazol-2-il)piperidina, 0.36 g (1.05 mmoles) de ácido terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxi-fenil)propiónico, 0.49 g (1.05 mmoles) de PyBrop y 0.287 ml de diisopropiletilamina se le añadió 1 ml de dimetilformamida. Se dejó que la
5 mezcla resultante se agitara bajo argón a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, el análisis LC indicó que quedaba aproximadamente 20% del material de partida. Se añadieron 0.09 g adicionales (0.26 mmoles) de 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxi-fenil)propiónico, 0.12 g (0.26 mmoles) de PyBrop y 0.072 ml (0.45 mmoles) de
10 diisopropiletilamina. Después de agitar durante 3 horas, se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se tomó el producto para el siguiente paso como estaba sin purificación adicional.

15 B. 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-1-[2-(5-feniloxazol-2-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

20



A una solución de 0.88 mmoles del producto del paso A y 3 ml de cloroformo, enfriada en baño con hielo, se le añadió 3 ml de ácido trifluoroacético. Se dejó que la mezcla volviera lentamente a la temperatura ambiente y que se agitara durante 2 horas. El análisis LC indicó que la
5 reacción estaba completa. Se concentró la mezcla y se purificó el concentrado por LC preparativa. Se obtuvo 126 mg (0.25 mmoles, 28% de rendimiento) del producto como un polvo blanco, el cual era 88% puro de LC. El producto era supuestamente una sal de TFA.

Usando los procedimientos de los ejemplos anteriores y los
10 reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se pueden preparar otros compuestos de la presente invención incluyendo, sin limitación:

125
123

CUADRO 3

Datos de espectros de masa para compuestos seleccionados

5

10

Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH ⁺)
1	445.6	446
2	535.6	536.3
3	500.6	501.1
4	445.6	446
5	453.6	454
6	445.6	446
7	417.5	418.1
8	389.5	400.3

126
124

5	9	418.5	419.2
	10	416.5	417.3
	11	460.6	461.3
	12	502.7	503
	13	493.6	494.1
	14	461.6	462
	15	417.5	418
	16	405.5	406
	17	435.5	436
	18	403.5	404
10	19	420.5	421.4
	20	392.5	393.3
	21	431.5	432.7
	22	390.9	391
	24	426.5	427.4
	25	404.5	405.1
	26	494.6	495
	27	432.6	433
	28	432.6	433
	29	432.6	433
15	30	389.5	390
	31	400.5	401
	32	400.5	401
	33	446.6	447
	34	418.5	419
	37	446.6	447.3
	38	417.6	418
20	101	487.6	487.9
	102	548.7	549.1
	103	493.6	494.1
	104	501.61	502
	105	493.61	494.1
	106	466.5	467.1

127
125

5	109	474.5	475.4
	110	464.6	465.3
	111	541.7	542.2
	112	509.6	510.1
	113	508.6	509.4
	114	515.6	516.1
	115	465.6	466.4
	116	550.7	551.2
	117	479.6	480.4
	118	479.6	480
10	120	481.6	482
	121	452.6	453.1
	122	542.7	543
	127	480.6	481
	128	536.7	537
	129	483.5	484
	130	452.6	453
	131	466.6	467
	132	545.5	547
	133	501.0	501
15	134	528.7	529
	135	528.7	529
	136	466.6	467
	137	466.6	467
	138	480.6	481
	140	494.6	495.6
	141	493.6	494
	142	451.6	452
	143	454.5	455.2
	144	457.0	457
20	145	452.6	453
	146	494.6	495
	147	480.6	481

+24
128

5	148	628.7	629.3
	149	480.6	481.2
	153	452.6	453
	154	466.6	467.1
	155	466.6	467.3
	156	466.6	467.1
	157	466.6	467.3
	158	418.5	419
	160	447.5	448
	161	438.5	439
10	162	493.6	494
	201	437.5	438
	202	480.6	481.2
	304	402.5	403
	305	450.8	451
	306	450.5	451

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

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

EJEMPLO 1

Ensayo de unión del receptor opioide delta en cerebros de rata

Se matan por dislocación cervical ratas Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY), de género masculino, y se extirpan sus cerebros y se colocan inmediatamente en regulador de pH (50 mm, pH 7.4) de Tris HCl enfriado con hielo. Se separan los prosencéfalos del resto del cerebro por transección coronal, comenzando dorsalmente en las colículos y pasando ventralmente de la unión continua del mesoencéfalo. Después de la bisección, se homogeneizan los prosencéfalos en regulador de pH de Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. Se diluye el producto homogeneizado a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por cada 80 ml de Tris y se le centrifuga a 39,000 x g durante 10 min. Se resuspende la pella en el mismo volumen del regulador de pH de Tris que contiene 5 mM en MgCl₂ con varios pulsos breves del homogeneizador Polytron. Se usa esta preparación en forma de partículas para los ensayos de unión de opioide delta. Enseguida de la incubación con el ligando de péptido selectivo delta ~4 nM [³H]DPDPE a

25°C durante 2.5 h en una placa de 96 pozos con un volumen total de 1 ml, se filtra el contenido de la placa a través de hojas Wallac filtermat B sobre un cosechador de 96 pozos Tomtec. Se enjuagan los filtros tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7.4) y se secan en horno de microondas durante 1:45 minutos dos veces. A cada muestra se le añade 2 x 40 µl de fluidos de escintilación Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de escintilación de líquido LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Se usan los datos para calcular ya sea el porcentaje de inicio en comparación con la unión de control (cuando se evalúa solamente una sola concentración del compuesto de prueba) con un valor de K_i (cuando se somete a prueba un intervalo de concentraciones). Se calcula el porcentaje de inhibición como: $[(\text{dpm total} - \text{dpm del compuesto de prueba}) / (\text{dpm total} - \text{dpm no específico})] * 100$. Se calculan los valores de K_d y K_i usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

15

EJEMPLO 2

Ensayo de unión del receptor opiolde mu en cerebros de rata

Se matan por dislocación cervical ratas Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY), de genero masculino, y se extirpan sus cerebros y se colocan inmediatamente en regulador de pH (50 mM, pH 7.4) de Tris HCL enfriado con hielo. Se separan los prosencéfalos del resto del cerebro por transección coronal, comenzando dorsalmente en las colículos y pasando

20

ventralmente de la unión continua del mesoencéfalo. Después de la bisección, se homogeneizan los prosencéfalos en regulador de pH de Tris en un homogeneizador de vidrio Teflon®. Se diluye el producto homogeneizado a una concentración de 1 g de tejido prosencefálico por cada 80 ml de Tris y se
5 le centrifuga a 39,000 x g durante 10 min. Se resuspende la pella en el mismo volumen del regulador de pH de Tris que contiene 5 mM en MgCl₂ con varios pulsos breves del homogeneizador Polytron. Se usa esta preparación en forma de partículas para los ensayos de unión de opioide mu. Enseguida de la incubación con el ligando de péptido selectivo delta ~0.8 nM [³H]DAMGO a
10 25°C durante 2.5 h en una placa de 96 pozos con un volumen total de 1 ml, se filtra el contenido de la placa a través de hojas Wallac filtermat B sobre un cosechador de 96 pozos Tomtec. Se enjuagan los filtros tres veces con 2 ml de HEPES 10 mM (pH 7.4) y se secan en horno de microondas durante 1:45 minutos dos veces. A cada muestra se le añaden 2 x 40 µl de fluidos de
15 escintilación Betaplate Scint (LKB) y se analiza en un contador de escintilación de líquido LKB (Wallac) 1205 BetaPlate.

Se usan los datos para calcular ya sea el porcentaje de inicio en comparación con la unión de control (cuando se evalúa solamente una sola concentración del compuesto de prueba) con un valor de K_i (cuando se
20 somete a prueba un intervalo de concentraciones). Se calcula el porcentaje de inhibición como: $[(\text{dpm total} - \text{dpm del compuesto de prueba}) / (\text{dpm total} - \text{dpm no específico})] * 100$. Se calculan los valores de K_d y K_i usando el programa de análisis de datos GraphPad PRISM.

Se lista en el cuadro 1 siguiente la actividad biológica medida para compuestos selectos de la presente invención, incluyendo la unión de receptor δ - y mu- opioide (K_i), según se determina a partir de un solo conjunto de experimentos en que se usan los procedimientos descritos anteriormente.

5

CUADRO 1

Actividad biológica de los compuestos heterocíclicos de fenilo

10

Comp.	Unión de opioide δ (nM)	Unión de opioide μ (nM)
1	20.9	0.15
2	121	3
3	10000	10000
4	764	135
5	6180	40.8
6	13.9	0.13
7	6070	88.3
8	10000	207

15

+33
131

5	9	606	26.8
	10	932.6	23.6
	11	6.7	0.16
	12	11.9	0.17
	13	658	27.7
	14	5135	9.3
	15	65.3	2.6
	16	5328	115
	17	5118	320
	18	7524	409
10	19	46.3	0.14
	20	10000	231
	21	33.9	0.22
	22	433	16
	24	5663	9.27
	25	107	1.69
	26	628	87
	27	1000	8.56
	28	21.5	0.3
	29	0.51	0.09
15	30	1019	57.2
	31	10000	565
	32	5699	541
	33	273	42.9
	34	1.86	0.05
	35	476	869
	37	5233	13.3
	38	1187	734
20	101	37	169
	102	5350	1235
	103	578	900
	104	174	592
	105	0.06	1.44

+94
132

	108	5203	5776
	109	12.6	167
	110	30.4	413
	111	103	293
	112	43.7	92.3
5	113	0.2	0.5
	114	342	356
	115	1.3	23.2
	116	3.5	9.6
	117	1.61	23.6
	118	0.73	23.1
	120	674	1349
	121	1.32	38
10	122	346	2523
	127	0.4	7.1
	128	5.2	213
	129	50000	25707
	130	466	912
	131	0.09	0.3
	132	0.1	0.17
15	133	0.12	0.18
	134	10000	329
	135	185	10000
	136	116	229
	137	3.89	368
	138	397	10000
	140	1	69
	141	34	207
20	142	93	857
	143	687	12769
	144	1130	5264
	145	1.18	59.1
	146	668	817

+35
133

	147	43	150
	148	6	922
	149	0.8	3.0
	154	10000	10000
	155	0.44	23.2
5	156	28.0	178.6
	157	0.67	30
	158	5.43	0.15
	160	752	1335
	161	133	480
	162	1.7	6.5
	201	208	11350
	202	60.9	5323
10	304	26961	28277
	305	25827	2311
	306	27090	50000

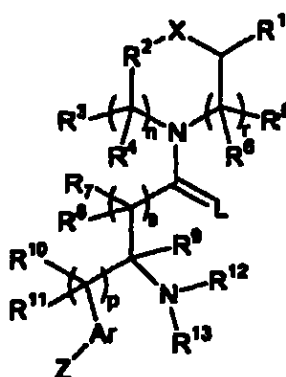
Aunque la especificación anterior ensaña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos con el propósito de ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

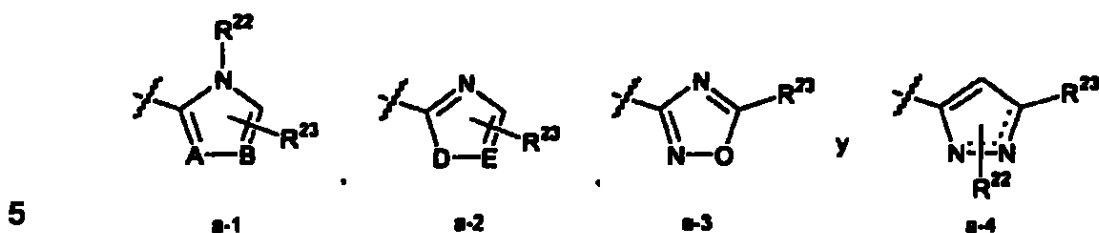
5 1.- Un compuesto de fórmula (I):

10



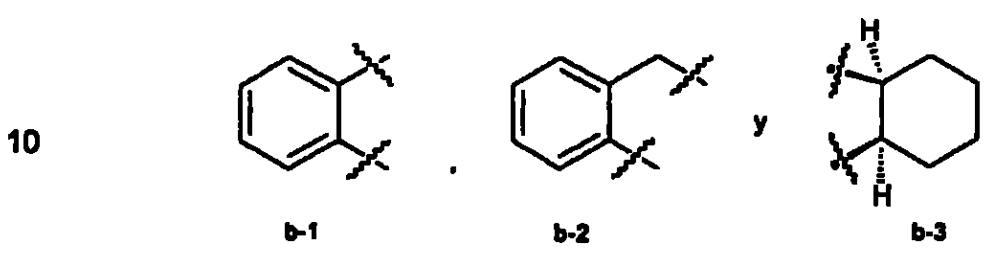
Fórmula (I)

en donde X se selecciona del grupo que consiste en O; S; N(R¹⁴); y –
 15 (CR¹⁵R¹⁶)_m, en donde m es un entero de 0 a 2, y R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se
 seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 de C₁₋₄, y arilo; siempre que únicamente uno de R¹⁵ o R¹⁶ pueda ser alquilo de
 C₁₋₄ o arilo; y el tamaño total del anillo del núcleo del anillo que contiene X no
 será mayor a un anillo de ocho miembros; R¹ se selecciona del grupo que
 20 consiste en benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



en donde A-B se seleccionan del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C;
D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C y O-N; R^{22} es un
sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que
10 consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-4} y arilo; R^{23} es uno a dos sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi,
un residuo de aminoácido tal como $-C(O)-NH-CH(R^{40})-C(O)-NH_2$ y alquilo de
 C_{1-4} {en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente
15 seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxycarbonilo,
alcoxycarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
 C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} , heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi de
 C_{1-4} , y heteroarilo}; R^{40} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C_{1-8} , alquilcarbonilo de C_{1-8} , alcoxycarbonilo de C_{1-8} ,
20 alquilcarbonilamino de C_{1-8} , dialquilcarbonilamino de C_{1-8} , arilalquilo de C_{1-8} ,
heteroarilalquilo de C_{1-8} , arilo y heteroarilo; en donde cuando R^1 es
benzimidazol, dicho benzimidazol se sustituye opcionalmente con uno a dos
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, alquilo de C₁₋₄, hidroxí, hidroxicarbonilo y arilo, con la condición de que cuando R¹ sea benzimidazol, r, s y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea O y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH) fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo; R² es un radical divalente -CH₂-CH₂- substituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y fenilmetilo, o es seleccionado del grupo de radicales divalentes de la fórmula



en donde dichos radicales -CH₂CH₂-, b-1 y b-2 se substituyen opcionalmente con uno a tres substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxí, alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, nitro, amino, clano, trifluorometilo y arilo; y el radical b-3 no se substituye, R³ y R⁴ son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, arilo y heteroarilo; siempre que únicamente uno de R³ o R⁴ pueda ser alquilo de C₁₋₈, arilo o heteroarilo; R⁵ y R⁶ son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, arilo, y heteroarilo; siempre que únicamente uno de R⁵ o R⁶ pueda ser alquilo de C₁₋₈, arilo o heteroarilo; n y r son enteros de 0 a 2; L se selecciona del grupo que consiste en O, S, N(R²¹) y H₂, en donde R²¹ se

selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y arilo; R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; siempre que únicamente uno de R⁷ o R⁸ pueda ser alquilo de C₁₋₆; s es un entero de 0 a 3; R⁹ se selecciona del grupo que

5 consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆ siempre que únicamente uno de R¹⁰ o R¹¹ pueda ser alquilo de C₁₋₆; p es un entero de 0 a 3; R¹² y R¹³ son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋

10 ₆, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de (C₁₋₆), heteroarilalquilo de (C₁₋₆), arilo y heteroarilo, en donde cuando R¹² y R¹³ se seleccionan del alquilo de C₁₋₆, R¹² y R¹³ pueden fusionarse opcionalmente a Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en donde dicho fenilo se sustituye con por lo

15 menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes Z; Z es cero a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxilo, heteroarilo, heterociclilo, -(CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -

20 (CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁸C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁸SO₂R¹⁷, - (CH₂)_qNR¹⁸C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸, y - (CH₂)_qNR¹⁸CWR¹⁷; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR²⁰; R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₆, y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos pueden también sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); siempre que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₆, se sustituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino o amino de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 8 miembros;

adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituidos con un hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , amino o alquilamino de C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden fusionarse opcionalmente a Ar , con la condición de que cuando r , s y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea O y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z , el sustituyente Z no sea 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es $(CR^{15}R^{16})_m^-$.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es a-1.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C y O-N.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^{23} es fenilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2CH_2-$ y b-1.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque L es O.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar es fenilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxí, alquilo de C₁₋₆, y - (CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, y con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0
5 ó 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH.

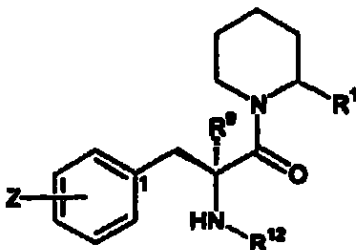
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W es O.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado además porque R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆.

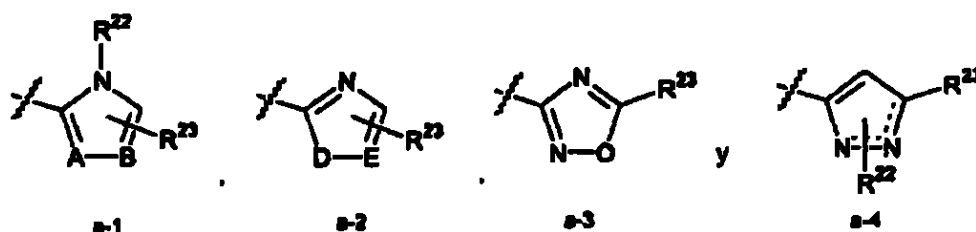
15 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, en donde cuando R¹⁷ y R¹⁸ están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8
20 miembros.

14.- Un compuesto de la fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol,
5 benzoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



10

en donde A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C;
D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C y O-N; R²² es un
sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que
consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes
15 seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi,
un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de
C₁₋₈ {en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxycarbonilo,
20 alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcóxi
de C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C₁₋₈, alquilcarbonilo de C₁₋₈, alcóxicarbonilo de C₁₋₈,

alquilcarbonilamino de C₁₋₈, dialquilcarbonilamino de C₁₋₈, arilalquilo de C₁₋₈, heteroarilalquilo de C₁₋₈, arilo y heteroarilo; en donde cuando R¹ es benzimidazol, dicho benzimidazol se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independiente del grupo que consiste en

5 halógeno, alquilo de C₁₋₄, hidroxí, hidroxícarbonilo y arilo, con la condición de que cuando R¹ sea benzimidazol, r, s y p sean 0, n sea 0, ó 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁸, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6diMe)fenilo; R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₈; R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en

10 hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋₈, alcóxicarbonilo de C₁₋₈, alquilcarbonilamino de C₁₋₈, dialquilcarbonilamino de C₁₋₈, arilalquilo de C₁₋₈, heteroarilalquilo de C₁₋₈, arilo y heteroarilo, en donde cuando R¹² se selecciona de alquilo de C₁₋₈, R¹² puede fusionarse opcionalmente a Ar; y Z es cero a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que

15 consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₈, alcóxi de C₁₋₈, nitro, ciano, hidroxí, heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{18}C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}C(W)NR^{17}R^{18}$, $-S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$, y $-(CH_2)_qNR^{18}CWR^{17}$; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del

20 grupo que consiste en O, S y NR²⁰; R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₈, (en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ se sustituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde

dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterocíclico y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterocíclico sea un átomo de carbono; R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, y cicloalquilo de C₃₋₈, (en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ se sustituyen opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos puedan sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituidos con hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino o alquilamino de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden tomarse juntos opcionalmente para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con un hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino o alquilamino de C₁₋₄ R¹⁷ y R¹⁸ pueden fusionarse opcionalmente a Ar; con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea 0 y R³,

R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14,
5 caracterizado además porque R^1 es a-1.

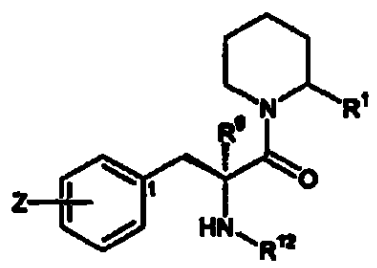
16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14,
10 caracterizado además porque R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C_{1-6} y $-(CH_2)_rC(W)NR^{17}R^{18}$, con la condición de que cuando r, s, y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea 0 sea 0 y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH.

19.- Un compuesto de fórmula (Ia):

20



Fórmula (Ia)

147
145

en donde R^1 , Z , R^9 y R^{12} se seleccionan de:

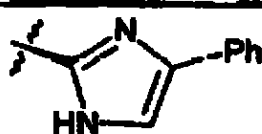
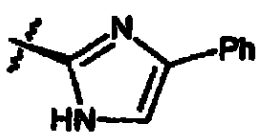
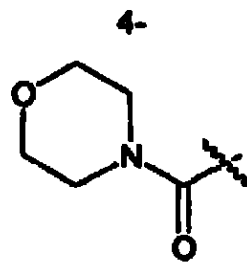
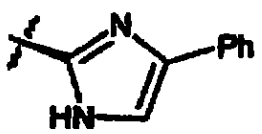
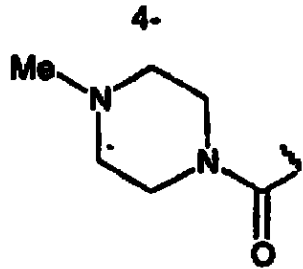
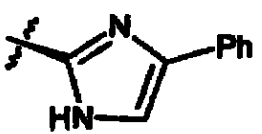
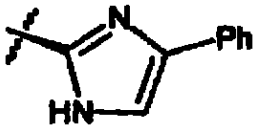
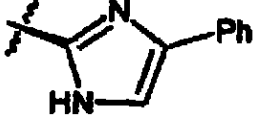
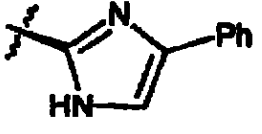
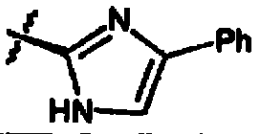
146
148

5

10

15

20

Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
1		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
2		4- 	H	H
3		4- 	H	H
4		4-C(O)NMe ₂	H	H
5		4-SO ₂ NH ₂	H	H
6		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
7		3-C(O)NH ₂	H	H
8		3-CN	H	H

5

10

15

20

9		4-CO ₂ H	H	H
10		4-C(O)Me	H	H
11		4-OC(O)Me	H	H
12		4-OC(O)t-Bu	H	H
13		4-C(O)NHPh	H	H
14		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
15		4-C(O)NH ₂	H	H
16		3-NH ₂ -4-OH	H	H
17		3-NO ₂ -4-OH	H	H
18		4-CH ₂ NH ₂	H	H
19		2,6-diMe-4-OH	H	H
20		4-OH	H	H

5	21		4-C(O)NHMe	H	H
	22		3-OH	H	H
	24		3,5-diF-4-OH	H	H
	25		4-OH	Me	H
	26		4-OCH ₂ Ph	Me	H
10	27		2,6-diMe-4-OMe	H	H
	28		2,6-diMe-4-OH	H	Me
	29		2,6-diMe-4-OH	H	H
	30		4-NH ₂	H	H
	31		4-OH	H	H
20	32		4-OH	H	H

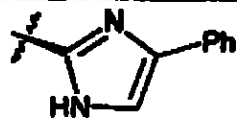
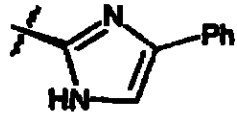
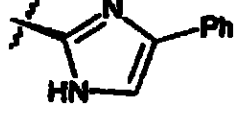
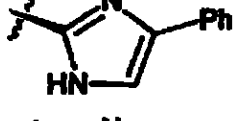
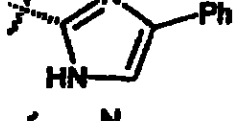
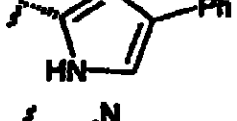
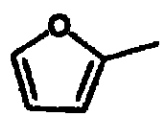
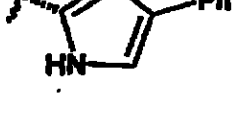
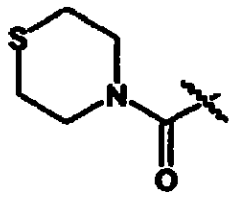
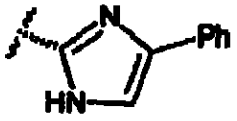
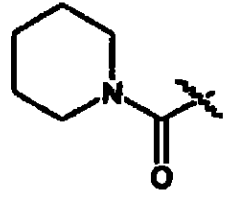
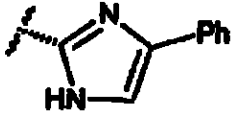
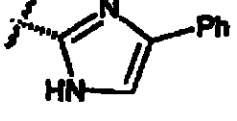
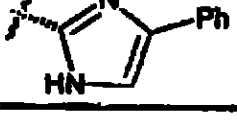
151
177

5

10

15

20

33		2,6-diMe-4-OMe	H	Me
34		2,6-diMe-4-OH	H	H
35		4-CN	H	H
37		2,6-diMe-4-OH	H	-C(O)H
158		2,6-diMe-4-OH	H	H
203			H	H
204			H	H
205			H	H
206		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
207		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ Me	H	H
208		4-C(O)NH(CH ₂) ₂ OMe	H	H

4-52
180

5

10

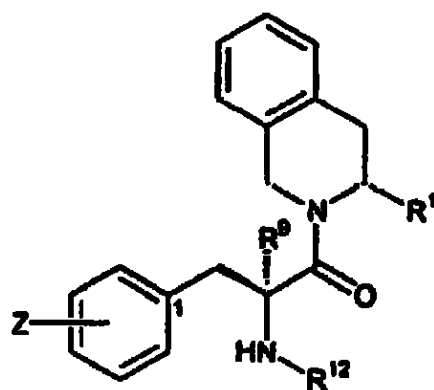
209		4-C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H
210			H	H
211		4-C(O)NHCH ₂ Me	H	H
212		4-C(O)NHCH ₃	H	H
213			H	H

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

15

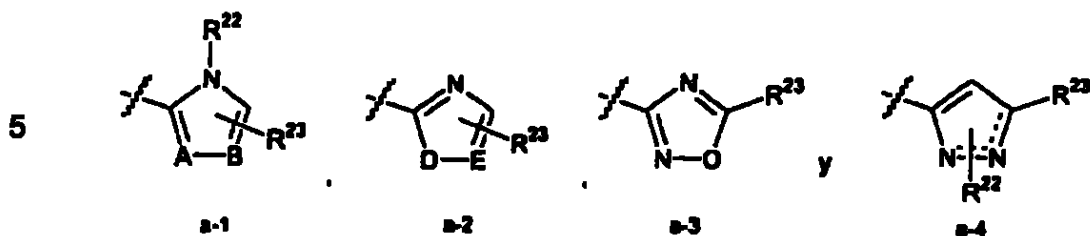
20.- Un compuesto de fórmula (Ib):

20



Formula (Ib)

en donde: R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



en donde A-B se seleccionan del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C;
D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C y O-N; R²² es un
sustituyente unido a un nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que
10 consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxil, ariloxi, heteroariloxi,
un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de
C₁₋₆ {en donde dicho alquilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente
15 seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, hidroxycarbonilo,
alcoxycarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi de
C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxycarbonilo de C₁₋₆,
20 alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆,
heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en donde cuando R¹ es
benzimidazol, dicho benzimidazol se sustituye opcionalmente con uno a dos
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, alquilo de C₁₋₄, hidroxí, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de
 que cuando R¹ sea benzimidazol, r, s y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea 0 y R³,
 R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH) fenilo o (4-OH-2,6-
 diMe)fenilo; R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de
 5 C₁₋₆; R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en
 hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcóxicarbonilo de
 C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆,
 heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo, en donde cuando R¹² se
 selecciona de alquilo de C₁₋₆, R¹² puede fusionarse opcionalmente a Ar; y Z es
 10 cero a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
 consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcóxi de C₁₋₆, nitro, ciano, hidroxí,
 heteroarilo, heterociclilo, $-(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$,
 $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{19}C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{19}C(W)NR^{17}R^{18}$, $-S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$,
 15 y $-(CH_2)_qNR^{19}CWR^{17}$; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del
 grupo que consiste en O, S, y NR²⁰; R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste
 en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con
 alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y
 cicloalquilo de C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₄, en
 20 donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄
 de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcóxi
 de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R^{17} sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R^{18} , R^{19} y R^{20} son

5 cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo de C_{3-8} , (en donde dicho alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-8} se sustituyen opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , en donde dicho alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-8} , y sustituyentes alquilo de C_{1-4} de los mismos pueden también sustituirse opcionalmente con un sustituyente

10 seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, mercapto, alcoxi de C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , fenilo y heteroarilo); cuando R^{17} y R^{18} son alquilo de C_{1-6} , sustituidos opcionalmente con hidroxil, alcoxi de C_{1-4} , amino o amino de C_{1-4} ,

15 y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{17} y R^{18} pueden tomarse opcionalmente juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxil, alcoxi de C_{1-4} , amino o alquilamino de C_{1-4} R^{17} y R^{18} pueden fusionarse opcionalmente a Ar, con la condición de que, cuando r, s y p sean

20 0, n sea 0 ó 1, L sea 0 y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no es 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque R^1 es a-1.

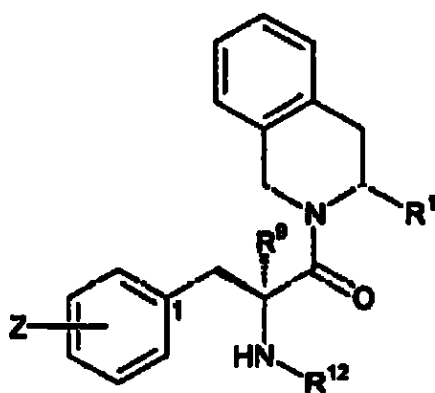
22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque R^9 se selecciona del grupo que consiste en
5 hidrógeno y metilo.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 20,
10 caracterizado además porque Z es uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxil, alquilo de C_{1-8} , y $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 ó 1, L sea O y R^3, R^4, R^9, R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH.

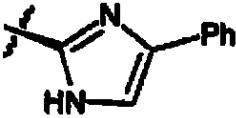
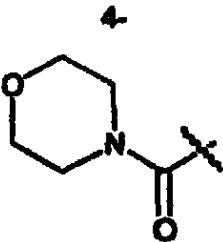
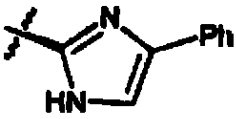
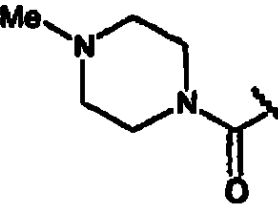
15 25.- Un compuesto de fórmula (Ib):

20



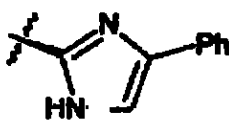
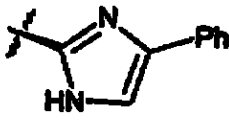
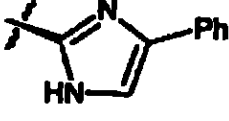
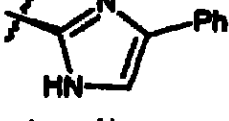
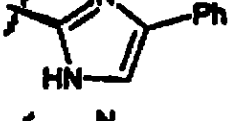
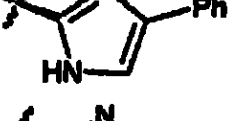
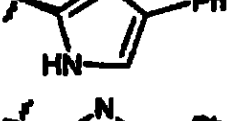
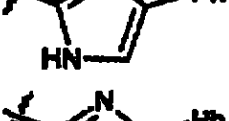
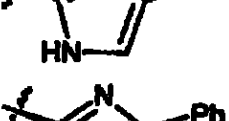
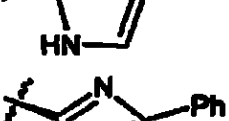
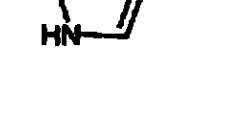
Formula (Ib)

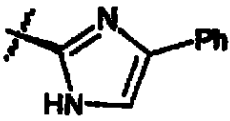
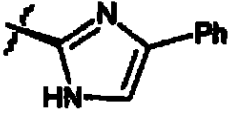
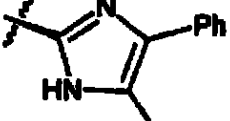
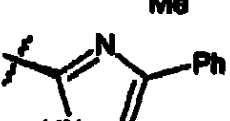
en donde R^1 , Z, R^9 y R^{12} se seleccionan de:

Como.	R^1	Z	R^9	R^{12}
101			H	H
102			H	H

5

10

5	103		4-C(O)NMe ₂	H	H
	104		4-SO ₂ NH ₂	H	H
	105		2,6-diMe-4-C(O)NH ₂	H	H
	108		4-CO ₂ H	H	H
	109		3,5-diF-4-OH	H	H
10	110		4-C(O)Me	H	H
	111		4-C(O)NHPh	H	H
	112		4-C(O)NHCH ₂ CH ₂ OH	H	H
15	113		2,6-diMe-4-OC(O)Me	H	H
	114		4-NHSO ₂ Me	H	H
20	115		4-C(O)NH ₂	H	H

5	116		2,6-diMe-4-	H	H
			OC(O)t-Bu		
			4-C(O)NHMe	H	H
			4-C(O)NH ₂	H	H
			4-NO ₂	H	H
			4-OH	Me	H
			4-OCH ₂ Ph	Me	H
			2,6-diMe-4-OH	H	Me
			4-OC(O)t-Bu	H	Me
			3-NO ₂ -4-OH	H	H
10	117		4-NO ₂	H	H
			4-OH	Me	H
			4-OCH ₂ Ph	Me	H
			2,6-diMe-4-OH	H	Me
15	118		4-OC(O)t-Bu	H	Me
			3-NO ₂ -4-OH	H	H
			4-CH ₂ OH	H	H
			2,6-diMe-4-OH	H	H
20	120		4-CH ₂ OH	H	H
			2,6-diMe-4-OH	H	H
			4-CH ₂ OH	H	H
			2,6-diMe-4-OH	H	H

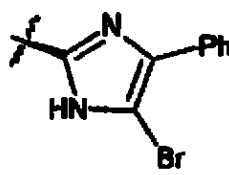
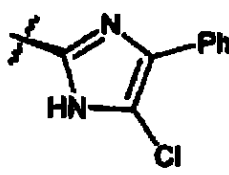
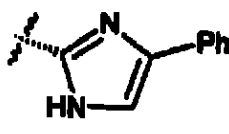
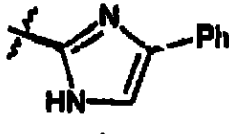
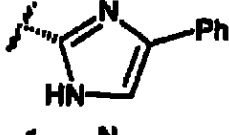
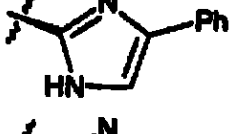
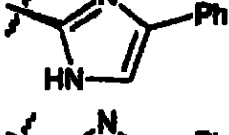
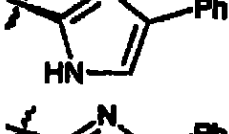
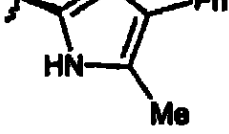
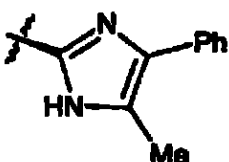
Feb
198

5

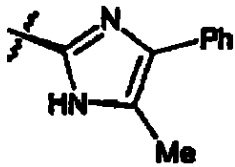
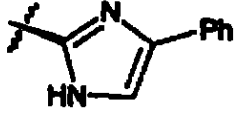
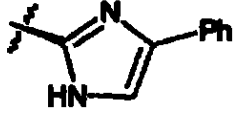
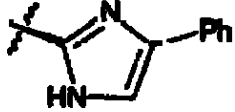
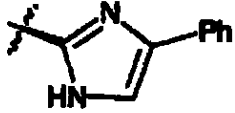
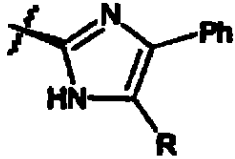
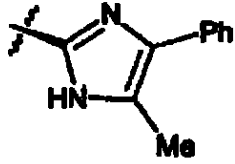
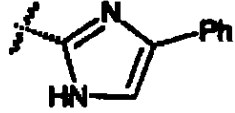
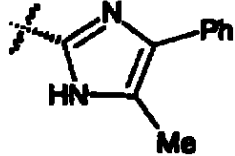
10

15

20

132		2,6-diMe-4-OH	H	H
133		2,6-diMe-4-OH	H	H
134		4-OH	H	-CH ₂ Ph
135		4-OH	H	-CH ₂ Ph
136		4-OH	H	Et
137		4-OH	H	Et
138		4-OH	H	i-Pr
140		4-C(O)Me	H	Me
141		4-NHC(O)Me	H	H
142		4-NH ₂	H	H

Feb
197

5	143		4-F	H	H
	144		4-Cl	H	H
	145		4-OH	H	Me
	146		2,6-diMe-4-OMe	H	Me
	147		2,6-diMe-4-OMe	H	H
10	148		4-OH	H	H
	R = -C(O)NHCH (CH ₂ Ph)C(O)NH ₂				
	149		2,6-diMe-4-OH	H	H
15	153		4-OH	H	Me
	154		4-OMe	H	H
20					

5

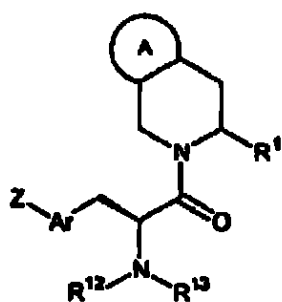
10

155		4-OH	H	Me
156		4-OMe	H	H
157		4-OH	H	Me
160		4-CN	H	H
161		3-OH	H	H
162		-C(O)NHCH ₂ Me	H	H

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

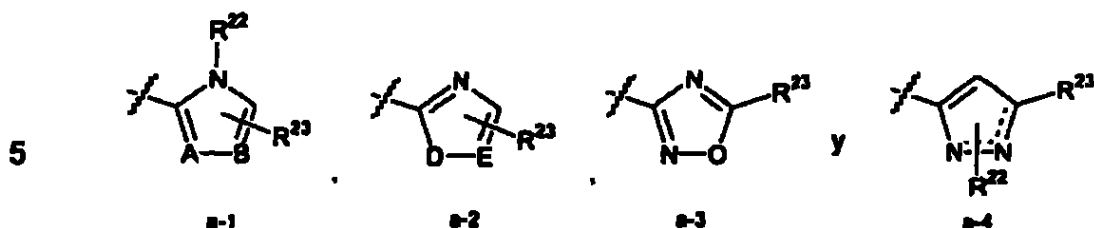
26.- Un compuesto de fórmula (Ic):

20



Fórmula (Ic)

en donde: R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol, benoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



en donde: A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C; D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N; R²² es un
 10 sustituyente unido a nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de
 15 C₁₋₆ {en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcóxi de C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 20 alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆, heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en donde R¹ es benzimidazol, dicho benzimidazol está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes

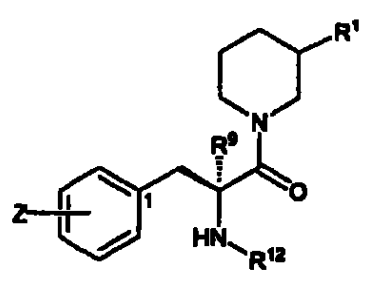
independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₄, hidroxil, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de que cuando R¹ sea benzimidazol, r, s, y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea O y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆, heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo, y heteroarilo, en donde cuando R¹² y R¹³ se seleccionan de alquilo de C₁₋₆, R¹² y R¹³ se pueden fusionar opcionalmente a Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en donde dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes Z; Z es cero a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcóxi de C₁₋₆, nitró, ciano, hidroxil, heteroarilo, heterociclilo, - (CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸, y -(CH₂)_qNR¹⁹CWR¹⁷; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR²⁰; R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ y

sustituyentes alquilo de C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R^{17} sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R^{18} , R^{19} y R^{20} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo de C_{3-6} , (en donde dicho alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} , están opcionalmente sustituidos con alquilo de C_{1-4} , en donde dicho alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-6} y sustituyentes alquilo de C_{1-4} de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C_{1-4} , hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-4} , dialquilaminocarbonilo de C_{1-4} , amino, alquilamino de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} , fenilo y heteroarilo); cuando R^{17} y R^{18} son alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi de C_{1-4} , amino o amino de C_{1-4} y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R^{17} y R^{18} pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R^{17} o R^{18} son alquilo de C_{1-6} , opcionalmente sustituido con un hidroxí, alcoxi de C_{1-4} , amino, o alquilamino de C_{1-4} , R^{17} y R^{18} pueden ser opcionalmente fusionados a Ar; con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13}

sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27.- Un compuesto de fórmula I(d)

5

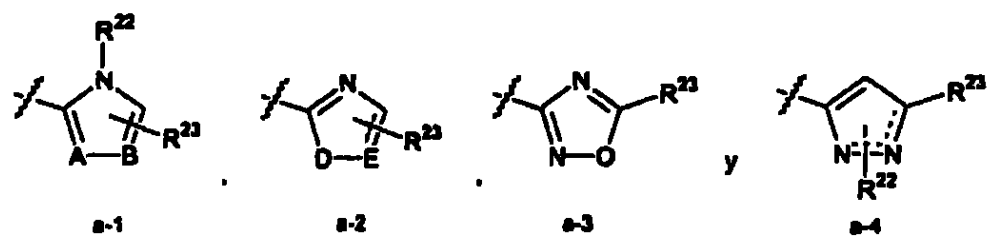


10

Fórmula I(d)

en donde: R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol, benoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,

15



20

en donde: A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C; D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N; R²² es un sustituyente unido a nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(-R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de

**C₁₋₆ {en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, hidroxycarbonilo,
alcoxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxil, arilalcoxil de
5 C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de C₁₋₆,
alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆,
heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en donde R¹ es benzimidazol,
dicho benzimidazol está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes
10 independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,
alquilo de C₁₋₄, hidroxil, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de que cuando
R¹ sea benzimidazol, r, s, y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y
R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo; R¹²
y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en
15 hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxicarbonilo de
C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de
C₁₋₆, heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo, y heteroarilo, en donde cuando R¹² y R¹³
se seleccionan de alquilo de C₁₋₆, R¹² y R¹³ se pueden fusionar opcionalmente
a Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en
20 donde dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro
sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con
uno a cuatro sustituyentes Z; Z es cero a cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,**

alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₈, nitró, cloro, hidróxido, heteroarilo, heterociclilo, -
 (CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -
 (CH₂)_qNR¹⁸C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁸SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁸C(W)NR¹⁷R¹⁸, -
 S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸, y -(CH₂)_qNR¹⁸CWR¹⁷; en donde q es un entero
 5 de 0 a 2; W se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR²⁰; R¹⁷ se
 selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, heterociclilo
 (opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₈, (en donde
 dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con
 alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ y
 10 sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar
 opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que
 consiste en hidróxido, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo
 de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de
 C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); con
 15 la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el
 punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R¹⁸,
 R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, y cicloalquilo de C₃₋₈, (en donde dicho
 alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con
 20 alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₈ y cicloalquilo de C₃₋₈ y
 sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar
 opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que
 consiste en hidróxido, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo

de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, amino o amina de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo
5 sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, amino, o alquilamino de C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente fusionados a Ar; con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³
10 sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque R¹ es a-1.

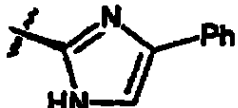
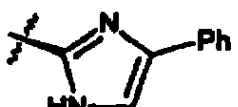
15 29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque R¹² se selecciona del grupo que consiste en
20 hidrógeno y metilo.

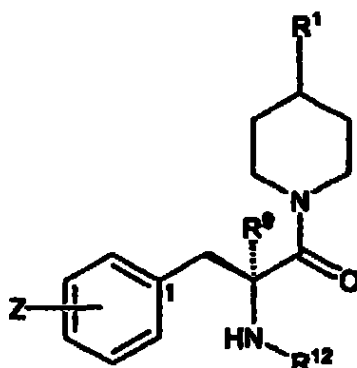
31.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado además porque Z es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo

de C_1-C_6 , y $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, con la condición de que cuando r , s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z , el sustituyente Z no es 4-OH.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 27,
5 caracterizado además porque R^1 , Z , R^9 y R^{12} se seleccionan de:

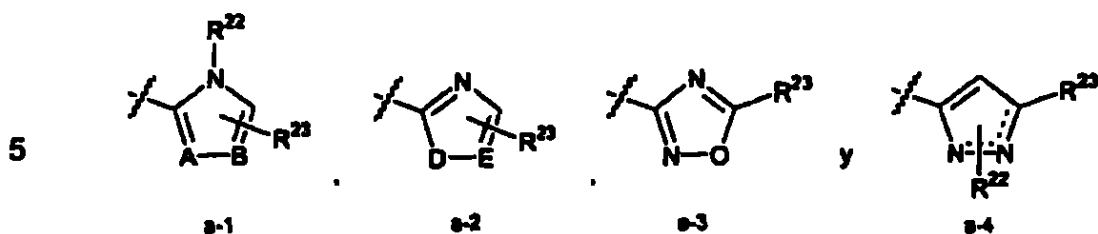
Como.	R^1	Z	R^9	R^{12}
214		2,6-diMe-4-OH	H	H
215		2,6-diMe-4-OH	H	H

33.- Un compuesto de fórmula (Ie)



Fórmula (Ie)

en donde: R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol, benoxazol, benzotiazol, indol, fenilo,



en donde: A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C;
D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N; R²² es un
sustituyente unido a nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que
10 consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxil, ariloxi, heteroariloxi,
un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de
C₁₋₆ {en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente
15 seleccionado del grupo que consiste en hidroxil, hidroxycarbonilo,
alcoxycarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcoxi de
C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcoxycarbonilo de C₁₋₆,
20 alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆,
heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en donde R¹ es benzimidazol,
dicho benzimidazol está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,

alquilo de C₁₋₄, hidroxil, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de que cuando R¹ sea benzimidazol, r, s, y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁸, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

5 hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆, heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo, y heteroarilo, en donde cuando R¹² y R¹³ se seleccionan de alquilo de C₁₋₆, R¹² y R¹³ se pueden fusionar opcionalmente a Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en

10 donde dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes Z; Z es cero a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxil de C₁₋₆, nitró, ciano, hidroxil, heteroarilo, heterociclilo, -

15 (CH₂)_qC(W)R¹⁷, -(CH₂)_qCOOR¹⁷, -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹SO₂R¹⁷, -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)_qR¹⁷, -(CH₂)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸, y -(CH₂)_qNR¹⁹C(W)R¹⁷; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR²⁰; R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo

20 (opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄) y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar

opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxícarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); con

5 la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₆, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆, están opcionalmente sustituidos con

10 alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₆ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxícarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo

15 de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino o amino de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆,

20 opcionalmente sustituido con un hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino, o alquilamino de C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente fusionados a Ar; con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-

OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque R¹ es a-1.

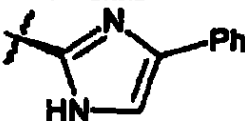
5 35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque R¹² se selecciona del grupo que consiste en
10 hidrógeno y metilo.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque Z es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxil, alquilo de C₁-C₆, y -(CH₂)_qC(W)NR¹⁷R¹⁸, con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no es 4-OH.
15

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque R¹, Z, R⁹ y R¹² son

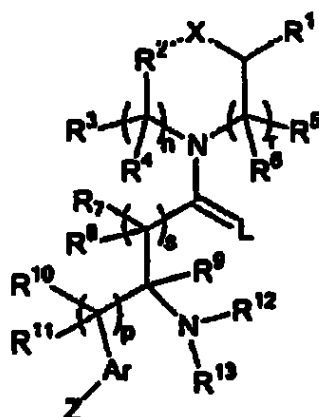
20

Comp.	R ¹	Z	R ⁹	R ¹²
216		2,6-diMe-4-OH	H	H

39.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

40.- Un método para tratar un trastorno modulado por un receptor opioide en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (I):

10

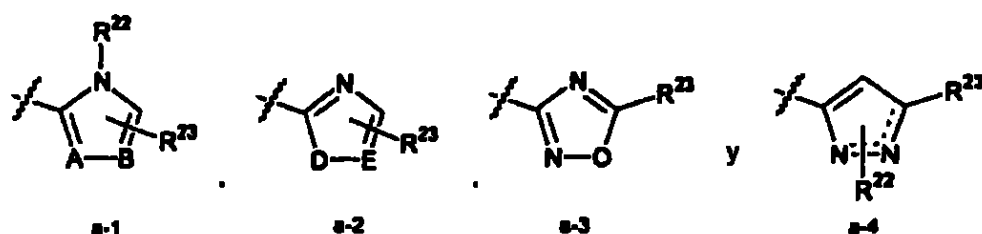


15

Fórmula (I)

en donde: X se selecciona de un grupo que consiste en O; S; N(R¹⁴); y - (CR¹⁵R¹⁶)_m-, en donde: m es un entero de 0 a 2, y R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, y arilo; con la condición de que solamente uno de R¹⁵ o R¹⁶ puede ser alquilo de C₁-C₄, o arilo; y que el tamaño total del anillo del núcleo del anillo que contiene X no sea mayor a un anillo de ocho miembros; R¹ se selecciona del grupo que consiste en benzimidazol, benoxazol, benzotiazol, Indol, fenilo,

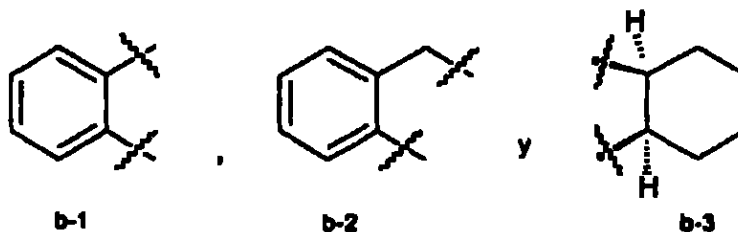
20



5

en donde: A-B se selecciona del grupo que consiste en N-C, C-N, N-N, y C-C;
D-E se selecciona del grupo que consiste en O-C, S-C, y O-N; R²² es un
sustituyente unido a nitrógeno del anillo y se selecciona del grupo que
consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y arilo; R²³ es uno a dos sustituyentes
10 independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno,
halógeno, amino, arilo, arilamino, heteroarilamino, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi,
un residuo de aminoácido tal como -C(O)-NH-CH(R⁴⁰)-C(O)-NH₂ y alquilo de
C₁₋₆ {en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente
seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxycarbonilo,
15 alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, amino, arilo, alquilaminocarbonilo de
C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, heteroarilamino, heteroariloxi, arilalcóxi de
C₁₋₄, y heteroarilo}; R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, alcóxicarbonilo de C₁₋₆,
alquilcarbonilamino de C₁₋₆, dialquilcarbonilamino de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆,
20 heteroarilalquilo de C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en donde R¹ es benzimidazol,
dicho benzimidazol está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes
independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno,
alquilo de C₁₋₄, hidroxilo, hidroxycarbonilo y arilo, con la condición de que cuando

R^1 sea benzimidazol, r, s, y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea O y R^3 , R^4 , R^9 , R^{12} y R^{13} sean todos hidrógeno, Ar no sea (4-OH)fenilo o (4-OH-2,6-diMe)fenilo; R^2 es un radical divalente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y fenilmetilo, o
5 se selecciona del grupo de radicales divalentes de la fórmula



10

en donde dichos radicales $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, b-1 y b-2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-8} , alcoxi de C_{1-8} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo y arilo; y el radical b-3 no está sustituido; R^3
15 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , arilo y heteroarilo; con la condición de que solamente uno de R^3 o R^4 puede ser alquilo de C_{1-8} , arilo, o heteroarilo; R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , arilo, y heteroarilo; con la condición de que
20 solamente uno de R^5 o R^6 puede ser alquilo de C_{1-8} , arilo, o heteroarilo; n y r son enteros de 0 a 2; L se selecciona del grupo que consiste en O, S, $\text{N}(\text{R}^{21})$ y H_2 , en donde R^{21} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-8} , y arilo; R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del

grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; con la condición de que solamente uno de R^7 o R^8 puede ser alquilo de C_{1-6} ; s es un entero de 0 a 3; R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

5 hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , con la condición de que solamente uno de R^{10} o R^{11} puede ser alquilo de C_{1-6} ; p es un entero de 0 a 3; R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , formilo, alquilcarbonilo de C_{1-6} , alcóxicarbonilo de C_{1-6} , alquilcarbonilamino de C_{1-6} , dialquilcarbonilamino de C_{1-6} , arilalquilo de

10 C_{1-6} , heteroarilalquilo de C_{1-6} , arilo, y heteroarilo, en donde cuando R^{12} y R^{13} se seleccionan de alquilo de C_{1-6} , R^{12} y R^{13} se pueden fusionar opcionalmente a Ar; Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo, en donde dicho fenilo está sustituido con al menos uno y hasta cuatro sustituyentes Z y dicho naftilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con

15 uno a cuatro sustituyentes Z; Z es cero a cuatro sustituyentes Independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , nitro, ciano, hidroxilo, heteroarilo, heterociclilo, -
 $(CH_2)_qC(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qCOOR^{17}$, $-(CH_2)_qC(W)NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$, -
 $(CH_2)_qNR^{18}C(W)R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}SO_2R^{17}$, $-(CH_2)_qNR^{18}C(W)NR^{17}R^{18}$, -

20 $S(O)_qR^{17}$, $-(CH_2)_qSO_2NR^{17}R^{18}$, y $-(CH_2)_qNR^{18}CWR^{17}$; en donde q es un entero de 0 a 2; W se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NR^{20} ; R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4}) y cicloalquilo de C_{3-6} , (en donde

dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que

5 consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); con la condición de que cuando R¹⁷ sea heterociclilo y contenga un átomo de N, el punto de unión para dicho anillo heterociclilo sea un átomo de carbono; R¹⁸,

10 R¹⁸ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₈, (en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈, están opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₄, en donde dicho alquilo de C₁₋₆ y cicloalquilo de C₃₋₈ y sustituyentes alquilo de C₁₋₄ de los mismos también pueden estar

15 opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxí, mercapto, alcoxi de C₁₋₄, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo de C₁₋₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₄, dialquilaminocarbonilo de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄, fenilo y heteroarilo); cuando R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino o amino de C₁₋₄ y están presentes en el mismo grupo

20 sustituyente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar un anillo de 5 a 8 miembros; adicionalmente, si R¹⁷ o R¹⁸ son alquilo de C₁₋₆, opcionalmente sustituido con un hidroxí, alcoxi de C₁₋₄, amino, o alquilamino

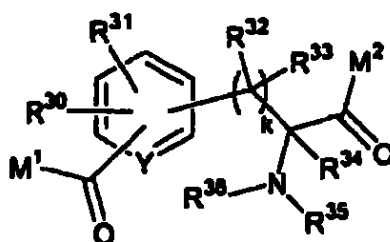
de C₁₋₄, R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser opcionalmente fusionados a Ar, con la condición de que cuando r, s y p sean 0, n sea 0 o 1, L sea 0 y R³, R⁴, R⁹, R¹² y R¹³ sean todos hidrógeno, y Ar sea fenilo con una Z, el sustituyente Z no sea 4-OH; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el trastorno modulado por el receptor opioide es dolor.

42.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el trastorno modulado por el receptor opioide es un trastorno gastrointestinal.

43.- Un compuesto de fórmula (II):

15



Fórmula (II)

en donde: M¹ y M² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, amino, alquilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, y -NR³⁷R³⁸; en donde R³⁷ y R³⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, amino, alquilamino de C₁₋₄, mercapto,

alquilmercapto de C₁₋₄; cuando R³⁷ y R³⁸ están presentes en el mismo grupo
sustituyente, R³⁷ y R³⁸ pueden ser opcionalmente tomados juntos para formar
un anillo de 5 a 8 miembros; Y se selecciona de grupo que consiste en CH, y
uno o dos átomos de nitrógeno que reemplazan uno o dos grupo(s) CH del
5 anillo fenilo; R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente
sustituido con hidroxí y amino, y halógeno; R³² y R³³ se seleccionan
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; k
es un entero de 0 a 2; R³⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno
10 y alquilo de C₁₋₆; y R³⁵ y R³⁶ se seleccionan independientemente de grupo que
consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, -C(O)OR³⁷, -C(O)R³⁸ y fenilo; en donde
R³⁷ se selecciona de grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, arilalquilo de C₁₋₆;
y R³⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, arilo y
heteroarilo; y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos.

602
+32
180

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RD/161 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-1 PCT
I	Title of invention	NOVEL COMPOUNDS AS OPIOID RECEPTOR MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant and inventor
II-2	Applicant for	US only
II-4	Name (LAST, First)	BRESLIN, Henry J.,
II-5	Address:	1974 Muhlenburg Drive Lansdale, PA 19446 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HE, Wei,
III-1-5	Address:	2002 Kestkal Circle Audubon, PA 19403 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

6031
+83
181

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	KAVASH, Robert W.,
III-2-5	Address:	148 North Keswick Avenue Glenside, PA 19038 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant only
III-3-2	Applicant for	all designated States except US
III-3-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
III-3-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-22340 Beerse Belgium
III-3-6	State of nationality	BE
III-3-7	State of residence	BE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BERMAN, Steven P.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	24,772
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW, Hal B., (32,501)

PCT REQUEST

3/5

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TN and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	29 April 2002 (29.04.2002)
VI-1-2	Number	60/376,406
VI-1-3	Country	US

484
+84
182

PCT REQUEST

4/5

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	26 March 2003 (26.03.2003)	
VI-2-2	Number	10/400,006	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	95	-
IX-3	Claims	43	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	144	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-28	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hal Brent Woodrow	
X-1-1	Name (LAST, First)	WOODROW, Hal B.,	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

18-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--

185
+ 185
183

146
186
184

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

10-3	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

127
185

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-1 PCT
I	Title of invention	NOVEL COMPOUNDS AS OPIOID RECEPTOR MODULATORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant and inventor
II-2	Applicant for	US only
II-4	Name (LAST, First)	BRESLIN, Henry J.,
II-5	Address:	1974 Muhlenburg Drive Lansdale, PA 19446 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HE, Wei,
III-1-5	Address:	2002 Kastkal Circle Audubon, PA 19403 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

149
186

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KAVASH, Robert W.,
III-3-5	Address:	148 North Keswick Avenue Glenside, PA 19038 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant only
III-3-2	Applicant for	all designated States except US
III-3-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
III-3-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-22340 Beerse Belgium
III-3-6	State of nationality	BE
III-3-7	State of residence	BE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BERMAN, Steven P.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	24,772
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW, Hal B., (32,501)

187

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-3 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	29 April 2002 (29.04.2002)
VI-1-2	Number	60/376,406
VI-1-3	Country	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	26 March 2003 (26.03.2003)	
VI-3-2	Number	10/400,006	
VI-3-3	Country	US	
VI-3	Priority document request	VI-1, VI-2	
VI-3	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):		
VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	95	-
IX-3	Claims	43	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.DKT
IX-5	Drawings	6	-
IX-6	Accompanying items	244	-
IX-8	Fee calculation sheet	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-17	PCT-EASY details	✓	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		Diskette
IX-39	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hal Brent Woodrow	
X-1-1	Name (LAST, First)	WOODROW, Hal B.,	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
------	---	--

141
187

PCT REQUEST

PRD-1 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 17.04.2003 01:52:33 PM

10-3	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/092688 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/4439,
31A725, A61P 25/04, 1/00, C07D 401/04, 413/04,
211/16, 405/14

(74) Agent: BERMAN, Steven P., et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/011872

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 17 April 2003 (17.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(30) Priority Data:
60/376,406 29 April 2002 (29.04.2002) US
10/400,006 26 March 2003 (26.03.2003) US

Published:
— with international search report

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]: Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

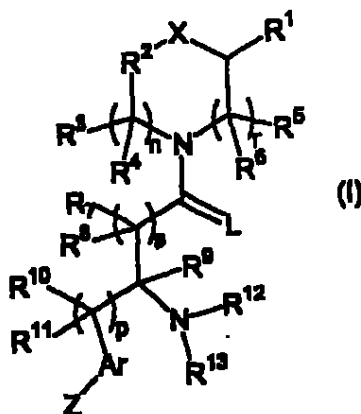
(88) Date of publication of the international search report:
19 August 2004

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicants (for US only): BRESLIN, Henry
J., [US/US]; 1974 Muhlenburg Drive, Lansdale, PA 19446
(US). HE, Wei, [US/US]; 2002 Kesikal Circle, Audubon,
PA 19403 (US). KAVASII, Robert W., [US/US]; 148
North Kerwick Avenue, Glenside, PA 19038 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS OPIOID MODULATORS

(57) Abstract: This invention is directed towards compounds of formula (I) as
opioid receptor modulators, antagonists, and agonists useful for the treatment of
opioid modulated disorders such as pain and gastrointestinal disorders.



WO 2003/092688 A3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD-1 PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/11872	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/04/2002
Applicant BRESLIN, Henry J.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 10 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the International search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the International application in written form.

☐ filed together with the International application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the International application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

HETEROCYCLIC DERIVATIVES AS OPIOID MODULATORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 35.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

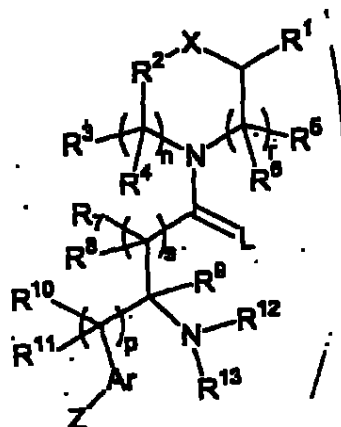
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 03/11872

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

This invention is directed towards compounds of formula (I) as opioid receptor modulators, antagonists, and agonists useful for the treatment of opioid modulated disorders such as pain and gastrointestinal disorders.



Formula (I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/11872

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 40-42 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-13, 26, 39-42 (all part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-13 (part), 14-26, 39-42 (part)

Compounds of formula (I) wherein the R1 ring is alpha to the N-atom, i.e. $r=0$, and their methods of use.
Special technical feature must lie in the identity of the R1 ring or the combination of specific substituents.

2. Claims: 1-13 (part), 27-32, 39-42 (part)

Compounds of formula (I) wherein the R1 ring is beta to the N-atom, i.e. $r=1$, and their methods of use.
Special technical feature is the position of the R1 ring.

3. Claims: 1-13 (part), 33-38, 39-42 (part)

Compounds of formula (I) wherein the R1 ring is gamma to the N-atom, i.e. $r=2$, and their methods of use.
Special technical feature is the position of the R1 ring.

4. Claim : 43

Compounds of formula (II).

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-13, 26, 39-42 (all part)

Present claims 1-13 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula (I) wherein X is (CR₁₅R₁₆)_m; the ring containing the X group is 5- or 6-membered (optionally fused to the rings b-1, b-2 or b-3); L is O or S; s is 0 and p is 1. Claim 26 is formulated as an independent claim, and contains a fused ring designated "A". Group "A" is not defined in this claim, and no definition has been found in the description. Claim 26 has therefore been searched only insofar as the fused ring is one of those defined in claim 1 (b-1 to b-3).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/11872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4439 A61K31/4725 A61P25/04 A61P1/00 C07D401/04
C07D413/04 C07D211/16 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 36116 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;WINTER HANS LOUIS JOS DE (BE); BRESLIN H) <i>2/13/03</i> 10 May 2002 (2002-05-10) page 8, line 33 - line 36; claim 1; examples 153-181	1-26, 39-42
P,X	US 2002/161189 A1 (SALVADORI SEVERO ET AL) 31 October 2002 (2002-10-31) <i>2/13/03</i> Fig. 2 compound 23 claim 2 -/-	1-13, 20-26, 39-42

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2003

Date of mailing of the international search report

06.11.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/11872

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BALBONI, G. ET AL.: "Opioid pseudopeptides containing heteroaromatic or heteroaliphatic nuclei"  PEPTIDES, vol. 21, 2000, pages 1663-1671, XP002247104 cited in the application examples 9,11	1-13, 20-26, 39-42
X	BALBONI, G. ET AL.: "Evaluation of the Dmt-Tic pharmacophore: conversion of a potent delta-opioid receptor antagonist into a potent delta agonist and ligands with mixed properties."  J. MED. CHEM., vol. 45, no. 3, 2002, pages 713-720, XP002247105 example 1	1-13, 20-26, 39-42
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 182 (C-1184),  29 March 1994 (1994-03-29) - & JP 05 339240 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 21 December 1993 (1993-12-21) Formula (I), compounds 9, 10 abstract	1,2,6-9, 20, 22-24, 26,39
X	HOITINK M A ET AL: "DEGRADATION OF AZAGLYCINAMIDO RESIDUES IN MODEL TRIPEPTIDES DERIVED FROM GOSERELIN"  JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 89, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 108-114, XP000973989 ISSN: 0022-3549 Fig. 2, compound D wherein R1 = N-acetyltyrosine	1-3,6-9
A	SALVADORI, S. ET AL. : "Evolution of the Dmt-Tic pharmacophore: N-terminal methylated derivatives with extraordinary delta opioid antagonist activity."  J. MED. CHEM., vol. 40, no. 19, 1997, pages 3100-3108, XP002247213 First sentence of Discussion page 3102, right-hand column -/-	1-26, 39-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/11872

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OBASE H ET AL: "NEW ANTIHYPERTENSIVE AGENTS. II. STUDIES ON NEW ANALOG OF 4-PIPERIDYLBENZIMIDAZOLINONES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 30, no. 2, 1982, pages 474-483, XP000974108 ISSN: 0009-2363 example 8	1,2,6-9, 33, 35-37,39
A	EP 0 506 468 A (LILLY CO ELI) 30 September 1992 (1992-09-30) claim 1	1-13, 33-42
X	TRIPP ET AL: "synthesis of methylene- and carbonyl-bridged analogs of iodothyronines and iodothyroacetic acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 16, no. 1, 1973, pages 60-64, XP002113321 ISSN: 0022-2623 example 7	43
X	KRENITSKY P J ET AL: "Preparation of the 14-membered 1,1-cycloisodityrosine subunit of RP 66453" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 3, 14 January 2002 (2002-01-14), pages 407-410, XP004329390 ISSN: 0040-4039 example 5	43
X	US 3 023 235 A (FREDERICK LEONARD) 27 February 1962 (1962-02-27) claim 1	43
X	US 4 563 306 A (ISHIDA RYUICHI ET AL) 7 January 1986 (1986-01-07) Prep. 6(c)	43
X	US 3 763 218 A (HOHENLOHE OEHRINGEN K ET AL) 2 October 1973 (1973-10-02) starting material of example 14	43
X	LEONARD, F. ET AL.: "Unnatural amino acids. II. Congeners of DL-3-carboxy-4-methoxyphenylalanine" J. MED. CHEM., vol. 10, 1967, pages 478-481, XP002258212 example 4	43
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/11872

201
199

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 5644822 XP002258213 abstract & MAEDA, H. ET AL: CHEM. PHARM. BULL., vol. 36, no. 1, 1988, pages 190-201,	43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/11872

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236116 A	10-05-2002	AU 2479702 A	15-05-2002
		CA 2422617 A1	10-05-2002
		EE 200300168 A	16-06-2003
		WO 0236116 A2	10-05-2002
		NO 20031930 A	29-04-2003
US 2002161189 A1	31-10-2002	WO 03062261 A2	31-07-2003
JP 05339240 A	21-12-1993	NONE	
EP 0506468 A	30-09-1992	US 5159081 A	27-10-1992
		CA 2064382 A1	30-09-1992
		DE 69202186 D1	01-06-1995
		DE 69202186 T2	05-10-1995
		EP 0506468 A1	30-09-1992
		ES 2072096 T3	01-07-1995
		JP 3059292 B2	04-07-2000
		JP 5097807 A	20-04-1993
		US 5270328 A	14-12-1993
US 3023235 A	27-02-1962	BE 584914 A	
		FR 555 M	
		FR 1309811 A	23-11-1962
		GB 917435 A	06-02-1963
US 4563306 A	07-01-1986	GB 2146026 A	11-04-1985
		EP 0134582 A2	20-03-1985
		ES 8606880 A1	16-10-1986
		JP 61010596 A	18-01-1986
US 3763218 A	02-10-1973	CH 543479 A	31-10-1973
		AT 311942 B	10-12-1973
		BE 766734 A1	05-11-1971
		DE 2122485 A1	25-11-1971
		ES 390895 A1	01-07-1973
		FR 2100634 A5	24-03-1972
		GB 1334430 A	17-10-1973
		HU 163552 B	27-09-1973
		IE 35186 B1	10-12-1975
		IL 36664 A	31-07-1974
		NL 7106015 A	09-11-1971
		US 3896166 A	22-07-1975
		ZA 7102326 A	26-04-1972

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04120039 00000000

Folios: 202

Fecha (USD): 2004-11-29 17:10:52

Fecha:

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAJE NNCI 411 PRESENDA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

24* 202

2020

Bogotá D C

Doctor(a) A
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
JANNSEN PHARMACEUTICA N.V.

11331

REFERENCIA:	Radicación N°	04-120039
	Solicitud internacional	PCT/US03/011872
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-29
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- En caso tal que el examen preliminar contenga anexos, estos deben ser adjuntados con su traducción.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GÓMEZ DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
10 Dic. 2023
202063