



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 055**

51 Int. Cl.:
C07C 235/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00961864 .6**
86 Fecha de presentación : **13.09.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1218337**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.07.2002**

54 Título: **Síntesis de compuestos [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona.**

30 Prioridad: **17.09.1999 US 154443 P**
12.09.2000 US 659370

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **TORREY PINES INSTITUTE FOR
MOLECULAR STUDIES**
3550 General Atomics Court
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es: **Elabdellaoui, Hassan M.;**
Ostresh, John M. y
Houghten, Richard A.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 295 055 T3

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

DESCRIPCIÓN

Síntesis de compuestos [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere de manera general a compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona.

10 **Información sobre antecedentes**

El procedimiento de descubrimiento de nuevos compuestos activos terapéuticamente para una indicación dada implica el rastreo de todos los compuestos procedentes de colecciones de compuestos disponibles. A partir de los compuestos ensayados se selecciona una o más estructuras como un objetivo prometedor. A continuación, se sintetizan un gran número de análogos relacionados para desarrollar una relación de actividad-estructura y seleccionar uno o más compuestos óptimos. Con la tradicional síntesis uno a uno y el ensayo biológico de análogos, este procedimiento de optimización es largo y costoso.

La adición de números significativos de nuevas estructuras a las colecciones de compuestos usadas en la etapa de rastreo inicial del procedimiento de descubrimiento y optimización no puede llevarse a cabo con procedimientos de síntesis de uno a uno tradicional, excepto durante un intervalo de tiempo de meses o incluso años. Se necesitan procedimientos más rápidos que permitan la preparación de hasta miles de compuestos relacionados en cuestión de días o unas pocas semanas. Esta necesidad es particularmente evidente cuando se trata de sintetizar compuestos más complejos, tal como los compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona de la presente invención.

Las técnicas en fase sólida para la síntesis de péptidos han sido extensamente desarrolladas y se han preparado bibliotecas de combinaciones de péptidos con gran éxito. Durante los cuatro últimos años, ha habido un desarrollo substancial de bibliotecas de combinaciones sintetizadas (SCLs) químicamente hechas de péptidos.

La preparación y uso de bibliotecas de combinaciones de péptidos sintéticos ha sido descrita por ejemplo por Dooley en la patente de EE.UU. No. 5.367.053; Huebner en la patente de EE.UU. No. 5.182.366; Appel y otros en la patente WO PCT 92/09300; Geysen en la Solicitud de patente Europea 0 138 855 y por Pimm en la patente de EE.UU. No. 5.143.854. Dichas SCLs proporcionan la síntesis eficaz de un número extraordinario de diversos péptidos en dichas bibliotecas y el rápido rastreo de la biblioteca que identifica péptidos farmacéuticos objetivo.

Los péptidos han sido, y siguen siendo, dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos. Sus altas afinidades y especificidades frente a receptores biológicos así como la facilidad con la cual las bibliotecas de grandes péptidos pueden sintetizarse de manera combinatoria les hace atractivos como dianas para fármacos. El rastreo de bibliotecas de péptidos ha conducido a la identificación de muchos compuestos objetivo activos biológicamente. Sin embargo, la aplicación terapéutica de péptidos está limitada por su pobre estabilidad y biodisponibilidad *in vivo*. De acuerdo con ello, existe una necesidad de sintetizar y rastrear compuestos que puedan mantener alta afinidad y especificidad frente a receptores biológicos, a la vez que muestran propiedades farmacológicas mejoradas con respecto a los péptidos.

Las vías de combinaciones se han ampliado recientemente a bibliotecas “orgánicas” o de no-péptidos.

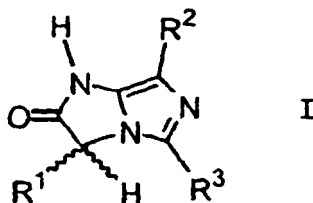
De manera significativa, muchos compuestos activos biológicamente contienen el resto imidazol. Dichos compuestos son estructuras restringidas debido a su conformación, son completamente comunes en la naturaleza y se han aislado muchos productos naturales que contienen imidazol que abarcan un amplio intervalo de actividades biológicas. El sistema de anillo imidazol es de particular importancia debido a estar presente en el aminoácido esencial histidina. Los restos histidina se encuentran en el sitio activo de ribonucleasa y otras diversas enzimas. Se han diseñado fármacos tal como la cimetidina con la propia histamina como el punto de partida [C.R. Ganellin, en *Medicinal Chemistry*, ed. S.M. Roberts and B.J. Price, Academic Press, London, pág. 93, (1985); G. J. Durant, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 84, pág. 375, (1985)].

Otras diversas clases de fármacos están basados en el anillo imidazol. El 2-nitroimidazol (azomicina) es un antibiótico que se produce de manera natural y algunos nitroimidazoles sintéticos son activos contra infecciones intestinales (Revisiones: *Nitroimidazoles; Chemistry; Pharmacology and Clinical Applications*, eds. A. Breccia, B. Cavalleri, and G.E. Adams, Plenum Press, New York, (1982); J.H. Boyer, *Nitrazoles*, VCH, Deerfield Beach, Florida, (1986)).

Los restos que contienen imidazol se encuentran en muchos compuestos activos biológicamente y es sabido que tienen implicaciones terapéuticas útiles. Existe una necesidad del estudio y desarrollo adicional de gran número de compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona y su unión a receptores biológicos. Estos compuestos de la presente invención proceden principalmente de la síntesis de dipéptidos, pero los dipéptidos están substancialmente modificados. En resumen, están químicamente modificados, mediante acilación y ciclación a través de la reacción de Bischler-Naprielski, en la [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona del sujeto, proporcionando, de esta forma, mezclas y compuestos individuales de substancial diversidad.

Breve resumen de la invención

En la presente invención, se describe una vía rápida para la síntesis de combinaciones y rastreo de compuestos individuales y bibliotecas de compuestos [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona. La presente invención proporciona compuestos y sus sales aceptables farmacéuticamente de Fórmula I:



La invención proporciona una gran disposición de diversos compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona que pueden ser rastreados para determinar su actividad biológica, y que tal como se describe más adelante, son biológicamente activos.

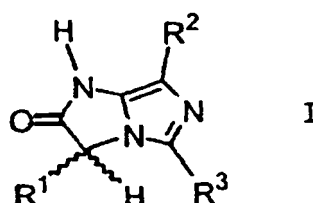
Una ventaja de la invención es que pueden prepararse compuestos individuales o pueden prepararse bibliotecas que contienen una pluralidad de compuestos.

Otro beneficio de la invención es que el rendimiento de compuesto bicíclico producido es relativamente grande en comparación con el obtenido en las síntesis anteriores del compuesto principal.

A partir de la exposición que sigue, al técnico experto le resultarán obvios otros beneficios y ventajas adicionales de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de una [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona igualmente denominada como una imidazo-imidazol-ona que corresponde en su estructura a la Fórmula I, y sus sales aceptables farmacéuticamente:



en la que:

R¹ y R² están independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno (hídrido), alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇, y un grupo cicloalquilo sustituido de C₃-C₇.

R³ está seleccionado entre el grupo constituido por un hídrido, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, alqueno de C₂-C₁₀, alqueno sustituido de C₂-C₁₀, alquino de C₂-C₁₀, alquino sustituido de C₂-C₁₀, cicloalquilo sustituido de C₃-C₇, fenilo, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalqueno de C₇-C₁₆, fenilalqueno sustituido de C₇-C₁₆, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, α,α,α -trifluoro-m-xililo, p-xililo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-metoxibencilo, 4-etoxibencilo, 4-isobutil- α -metilbencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-bis-(trifluorometil)bencilo, 2-(3,4)-dimetoxifenil)etilo, 4-bifenilmetilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dihidroxibencilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-vinilfenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-bromofenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-bromo-4-metilfenilo, 3-yodo-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bifenilo, 3,4-difluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etil-4-bifenilo, 3,4,5-trietoxifenilo, p-tolilo, p-anisilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-furilo, 1-adamantilo, y un grupo 2-tiofeno.

En una realización de la imidazo-imidazol-ona bicíclica anterior de Fórmula I, en la que

R¹ y R² están independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un hídrido, metilo, bencilo, 2-butilo, aminobutilo, N,N-dimetilaminobutilo, N-metilaminobutilo, N-metil-N-bencilaminobutilo, 2-metilpropilo, metilsulfoniletilo, metiltioetilo, N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropilo, N,N,N-trimetilguanidino-propilo, N,N,N-tribencilguanidinopropilo, N,N-dibencilguanidino-propilo, N-metil-guanidinopropilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-

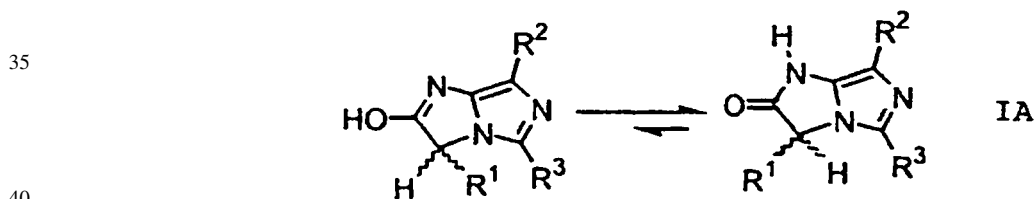
propilo, N-metil-3-indolilmetilo, 4-metoxibencilo, 4-hidroxibencilo, propilo, butilo, ciclohexilmetilo, fenilo, 2-naftilmetilo, y un sustituyente 4-imidazolilmetilo; y

R^3 está seleccionado entre el grupo constituido por un 1-fenil-1-ciclopropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, α,α,α -trifluoro-m-xililo, p-xililo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-metoxibencilo, 4-etoxibencilo, 4-isobutil- α -metilbencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilo, 2-(3,4)-dimetoxifenil)etilo, 4-bifenilmetilo, β -metilestirilo, 2-(trifluorometil)-estirilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dihidroxibencilo, 2-metoxiestirilo, 3,4-dihidroxi-estirilo, 2-hidroxiestirilo, fenilo, 4-cloroestirilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-vinilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dimetoxiestirilo, 4-hidroxifenilo, trans-estirilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-bromo-4-metilfenilo, 3-yodo-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bifenilo, 3,4-difluorofenilo, m-tolilo, bencilo, feniletilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 3-fenilpropilo, 4-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etil-4-bifenilo, 3,4,5-trietoxifenilo, propilo, hexilo, isopropilo, 2-butilo, isobutilo, 2-pentilo, isovalerilo, 3-heptilo, 1-propenilo, 2-propenilo, trans-2-pentenilo, 1-etil-1-pentenilo, p-tolilo, p-anisilo, t-butilo, neopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, diciticlohexilmetilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilo, metilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, 2-furilo, ciclohexiletilo, 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 1-adamantilo, 4-metilciclohexil-metilo, 1,3-pentadienilo, 2-buten-2-ilo, 2-norbornanometilo, 1-adamantanometilo, 3-pentilo, y un sustituyente 2-tiofeno.

En una de las realizaciones preferidas de la presente invención, los grupos R son tales como los inmediatamente definidos anteriormente.

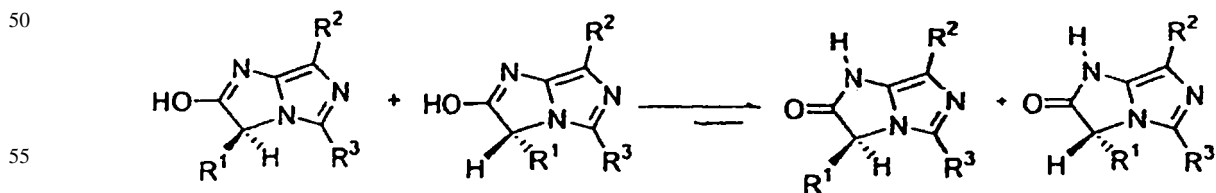
En la Fórmula anterior, la estereoquímica del grupo R^1 quiral puede independientemente estar en la configuración R o S, o una mezcla de los dos. Por ejemplo, tal como se describirá con mayor detalle más adelante, el grupo R^1 puede ser la cadena lateral sustituyente del carbono α de diversos aminoácidos. Los aminoácidos pueden estar en la configuración L o D, dando como resultado que el mismo grupo R varíe únicamente en su estereoquímica. Como una consecuencia de que un sustituyente R^1 esté en una o ambos o dos estereoonfiguraciones, el grupo R^1 se ilustra usualmente unido al anillo bicíclico mediante una línea ondulada.

Igualmente, es de señalar que un compuesto de Fórmula I puede existir en dos formas tautómeras; es decir, en las formas ceto o enol. Dichas dos formas tautómeras se ilustran en la Fórmula IA, a continuación:



Por motivos de convenciencia, un compuesto contemplado de Fórmula I (IA) se representa y expone usualmente como presente en la forma ceto (imidazo-imidazol-ona) con el sobreentendido de que ambas formas ceto y enol están presentes en equilibrio.

A continuación, se muestran las fórmulas de los dos tautómeros en ambas estereoonfiguraciones:



En cualquiera de las Fórmulas aquí presentes, el término “alquilo de C_1 - C_{10} ” indica un radical de cadena recta o ramificada tal como un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, terc-amilo, hexilo, heptilo, decilo y similares. El término “alquilo inferior” indica un grupo alquilo de C_1 - C_4 . Un grupo “alquilo de C_1 - C_{10} ” preferido es un grupo metilo.

El término “alqueno de C_2 - C_{10} ” indica un radical tal como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo y un grupo 2-decenilo y similares, así como dienos y trienos de cadenas rectas y ramificadas conteniendo hasta diez átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono (etilénico).

ES 2 295 055 T3

El término “alquinilo de C₂-C₁₀” indica un radical tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, decinilo y similares, así como di- y triinos de cadenas rectas y ramificadas conteniendo hasta diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono (acetilénico).

5 El término “alquilo sustituido de C₁-C₁₀”, “alquenilo sustituido de C₂-C₁₀” y “alquinilo sustituido de C₂-C₁₀”, indica que el grupo alquilo de C₁-C₁₀ y los grupos alquenilo y alquinilo de C₂-C₁₀ anteriores están sustituidos por uno o más, preferiblemente uno o dos grupos halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo sustituido de C₃-C₇, naftilo, naftilo sustituido, adamantilo, abietilo, tiofuranilo, indolilo, indolilo sustituido, amino, amino protegido, (monosustituido)amino, (monosustituido)amino protegido, (disustituido)amino, guanidino, (monosustituido)guanidino, (disustituido)guanidino, (trisustituido)guanidino, imidazolilo, pirrolidinilo, aciloxi de C₁-C₇, nitro, heterociclo, heterociclo sustituido, éster de alquilo de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carbamoilo, carbamoiloilo, carboxamida, carboxamida protegida, ciano, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, sulfhidrilo, alquiltio de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ sulfonilo o alcoxi de C₁-C₄. Los grupos alquilo sustituidos pueden estar sustituidos una vez o más, y preferiblemente un vez o dos veces, con el mismo o con diferentes sustituyentes.

15 Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen cianometilo, nitrometilo, clorometilo, hidroximetilo, tetrahidropiranolmetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, aliloxycarbonilmetilo, alilcarbonilaminometilo, carbamoiloiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(isopropilo), 2-carbamoiloiloxietilo, cloroetilo, bromoetilo, fluoroetilo, yodoetilo, cloropropilo, bromopropilo, fluoropropilo, yodopropilo y similares.

20 En realizaciones preferidas de la invención sujeto, los alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, alquenilo sustituido de C₂-C₁₀, o alquinilo sustituido de C₂-C₁₀, son más preferiblemente C₁-C₇ o C₂-C₇, respectivamente, y más preferiblemente, C₁-C₆ o C₂-C₆, tal como es apropiado para sustituyentes insaturados. No obstante, debería tenerse en cuenta por los expertos en la técnica que usualmente pueden agregarse uno o unos pocos carbonos a un alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido o no sustituido, sin modificar de manera substancial la estructura y función de los compuestos sujeto y que, por ello, dichas adiciones no se apartarían del espíritu de la invención.

30 El término “alcoxi de C₁-C₄” tal como se usa aquí, indica grupos que contienen hasta cuatro átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi y grupos similares. Un grupo alcoxi de C₁-C₄ preferido es metoxi.

35 El término “aciloxi de C₁-C₇” indica un sustituyente que contiene grupos carboxi que contienen hasta siete átomos de carbono, tales como formiloxi, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, benzoiloxi y similares.

40 De manera similar, el término “acilo de C₁-C₇” abarca grupos tales como formilo, acetilo, propionoilo, butiroilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares.

45 El término sustituyente de “cicloalquilo de C₃-C₇” incluye los anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El término sustituyente de “cicloalquilo sustituido de C₃-C₇” indica un anillo cicloalquilo anterior sustituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, amino, o amino protegido.

50 El término sustituyente de “cicloalquenilo de C₃-C₇” indica un sustituyente que es él mismo un anillo ciclopentilo 1-, 2- ó 3-sustituido, anillo ciclohexenilo 1-, 2-, 3- ó 4-sustituido o un anillo cicloheptenilo 1-, 2-, 3-, 4- ó 5-sustituido, en tanto que el término “cicloalquenilo de C₃-C₇ sustituido” indica los anillos cicloalquenilo de C₃-C₇ anteriores sustituidos por un radical alquilo de C₁-C₁₀, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, amino, o amino protegido.

55 El término “anillo heterocíclico” o “heterociclo” indica un anillo de 5 miembros o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 hasta 4 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, en particular nitrógeno bien solo o bien conjuntamente con átomos de anillo de azufre u oxígeno. Estos anillos de cinco miembros o seis miembros pueden estar completamente insaturados o parcialmente insaturados, siendo preferidos los anillos completamente insaturados.

60 Los anillos heterocíclicos preferidos incluyen anillos piridino, pirimidino, y piracino, furano, y tiofurano. Los heterociclos pueden estar sustituidos o no sustituidos como por ejemplo, con sustituyentes tales como los descritos en relación con fenilo sustituido o naftilo sustituido.

65 El término “fenilalquilo de C₇-C₁₆” o “aralquilo de C₇-C₁₆” indica un grupo alquilo de C₁-C₁₀ sustituido en cualquier posición por un anillo fenilo. Los ejemplos de un anillo de este tipo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenil(n-prop-1-ilo), 4-fenil(hex-1-ilo), 3-fenil(n-am-2-ilo), 3-fenil(sec-butilo), y similares. Un grupo fenilalquilo de C₇-C₁₆ preferido es el grupo bencilo.

El término “fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆” indica un grupo fenilalquilo de C₇-C₁₆ anterior sustituido sobre la porción alquilo de C₁-C₁₀ con uno o más, y preferiblemente uno o dos, grupos seleccionados entre el grupo constituido

por un grupo halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ceto, fenil cetil cíclico de C₂-C₃, amino, amino protegido, aciloxi de C₁-C₇, nitro, carboxi, carboxi protegido, carbamilo, carbamilo, ciano, N-(metilsulfonilamino) o alcoxi de C₁-C₄, cuya porción de grupo fenilo puede estar substituida con 1 ó 2 grupos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo substituido de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, amino, (monosubstituido)amino, (disubstituido)amino, un grupo N-(metilsulfonilamino), o un grupo fenilo, el cual está a su vez substituido o no substituido. Cuando o bien la porción alquilo de C₁-C₁₀ o bien la porción fenilo o ambas están mono- o di-substituidas, los substituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

Los ejemplos de “fenilalquilo substituido de C₇-C₁₆” incluyen grupos tales como 2-fenil-1-cloroetil, 2-(4-metoxifenil)et-1-ilo, 2,6-dihidroxil-4-fenil(n-hex-2-ilo), 5-ciano-3-metoxi-2-fenil(n-pent-3-ilo), 3-(2,6-dimetilfenil)n-prop-1-ilo, 4-cloro-3-aminobencilo, 6-(4-metoxifenil)-3-carboxi(n-hex-1-ilo), 5-(4-aminometilfenil)-3-(aminometil)(n-pent-2-ilo), 5-fenil-3-ceto-(n-pent-1-ilo), 4-(4-aminofenil)-4-(1,4-oxetanil)(n-but-1-ilo), y similares.

El término “fenilalqueno de C₇-C₁₆” indica un grupo alqueno de C₁-C₁₀ substituido en cualquier posición por un anillo fenilo. El término “fenilalqueno substituido de C₇-C₁₆” indica un grupo arilalqueno de C₇-C₁₆ substituido sobre la porción alqueno de C₁-C₁₀. Los substituyentes pueden ser los mismos definidos anteriormente en relación con fenilalquilo de C₇-C₁₆ y fenilalquilo substituido de C₇-C₁₆. Un fenilalqueno substituido de C₇-C₁₆ preferido es 3-(4-nitrofenil)-2-propenilo.

El término “fenilo substituido” especifica un grupo fenilo substituido en una o más posiciones, preferiblemente en una o dos posiciones, con restos seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo substituido de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, anilino protegido, (monosubstituido)amino, (monosubstituido)amino protegido, (disubstituido)amino, trifluorometilo, N-(metilsulfonilamino), o fenilo, el cual está a su vez substituido o no substituido, tal como, por ejemplo, de cómo resultado un grupo bifenilo.

Los substituyentes ilustrativos abarcados por el término “fenilo substituido” incluyen un grupo mono- o di(halo) fenilo tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxil)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados hidroxil protegidos de los mismos y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3- ó 4-nitrofenilo, un grupo cianofenilo por ejemplo 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-prop-1-il)fenilo, y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo por ejemplo 2,6-dimetoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo, 3-(4-metilfenoxi)fenilo, y similares; 3- ó 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (Carboxi protegido)fenilo tal como 4-carboxifenilo o 2,4-(di(carboxi protegido)fenilo); un mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido)fenilo; o un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo tal como 3-(N-(metilsulfonilamino))fenilo. Igualmente, el término “fenilo substituido” representa grupos fenilo disubstituidos en los que los substituyentes son diferentes. Por ejemplo, se contemplan 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxil-4-nitrofenilo, 2-hidroxil-4-clorofenilo y similares.

El término “naftilo substituido” especifica un grupo naftilo substituido con uno o más, y preferiblemente uno o dos restos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, (monosubstituido)amino, (monosubstituido)amino protegido, (disubstituido)amino, trifluorometilo, o un grupo N-(metilsulfonilamino). Los ejemplos de naftilo substituido incluyen 2-(metoxi)naftilo y 4-(metoxi)naftilo.

El término “indolilo substituido” especifica un grupo indolilo substituido, o bien en el nitrógeno o bien en el carbono, o en ambos, con uno o más, y preferiblemente uno o dos, restos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo substituido de C₁-C₁₀, alqueno de C₁-C₁₀, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalquilo substituido de C₇-C₁₆, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, amino monosubstituido, o un grupo amino disubstituido.

Los ejemplos del término “indolilo substituido” incluyen grupos tales como 6-fluoro, 5-fluoro, 5-bromo, 5-hidroxil, 5-metilo, 6-metilo, 7-metilo, 1-metilo, 1-etilo, 1-bencilo, 1-naftilmetilo, y similares. Un ejemplo de un indolilo disubstituido es 1-metil-5-metilindolilo.

Los términos “halo” y “halógeno” se refieren a los grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “(monosubstituido)amino” se refiere a un grupo amino con un substituyente seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, fenilo substituido, alquilo de C₁-C₁₀, y arilalquilo de C₇-C₁₆, en el que los últimos tres términos substituyentes son tal como se han definido anteriormente. El (monosubstituido)amino puede adicionalmente tener un grupo de protección amino tal como es abarcado por el término “(monosubstituido)amino protegido”.

El término “(dibstituido)amino” se refiere a grupos amino con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por fenilo, fenilo sustituido, alquilo de C₁-C₁₀, y arilalquilo de C₇-C₁₆, en el que los últimos tres términos sustituyentes son tal como se han definido anteriormente. Los dos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

Los términos “(monosustituido)guanidino”, “(disustituido)guanidino” y “(trisustituido)guanidino” se usan para indicar que un grupo guanidino está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, respectivamente. Los sustituyentes pueden ser cualquiera de los definidos anteriormente en relación con (monosustituido)amino y (disustituido)amino y, cuando está presente más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

Los términos “(monosustituido)imidazol-ona imidazol”, “(disustituido)imidazol-ona imidazol” y “(trisustituido)imidazol-ona imidazol” indican compuestos en los cuales el grupo imidazol-ona imidazol está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, respectivamente. Los sustituyentes pueden ser cualquiera de los definidos anteriormente en relación con un grupo (monosustituido)amino o (disustituido)amino y en el que está presente más de un sustituyente. Los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

El término “grupo de protección amino” tal como se usa aquí, se refiere a uno o más sustituyentes eliminables selectivamente sobre el grupo amino comúnmente usados para bloquear o proteger la funcionalidad amino. El término “(monosustituido)amino protegido” indica que existe un grupo de protección amino sobre el átomo de nitrógeno amino monosustituido. Además, el término “carboxamida protegida” indica que existe un grupo de protección amino presente que reemplaza el protón del nitrógeno amido, es decir la di-N-alquilación.

Los ejemplos de dichos grupos de protección amino incluyen el grupo formilo (“For”), el grupo tritilo (Trt), el grupo ftalimido, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo. Los grupos de bloqueo de uretano, tales como t-butoxicarbonilo (“Boc”), 2-(4-bifenilil)propil(2)-oxicarbonilo (“Bpoc”), 2-fenilpropil(2)-oxicarbonilo (“Poc”), 2-(4-xenil)isopropilcarbonilo, 1,1-difeniletio(1)oxi-carbonilo, 1,1-difenilpropil(1)oxicarbonilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)propil(2)-oxicarbonilo (“Ddz”), 2-(p-5-toluil)propil(2)-oxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclo-pentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluil)etoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)-etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfina)etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (“Fmoc”), 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsilil)prop-1-eniloxi-carbonilo, 5-benzisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tri-cloroetoxicarbonilo, 2-etinil(2)propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (“Z”), 4-fenilbencil-oxi-carbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, α -2,4,5-tetrametilbenciloxicarbonilo (“Tmz”), 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxi-carbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, y similares, el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo ditiasuccinilo (“Dts”), el grupo 2-(nitro)fenilsulfenilo (“Nps”), el grupo óxido de difenilfosfina, y grupos de protección amino similares. Las especies de grupos de protección amino usadas no son usualmente críticas siempre y cuando que el grupo amino derivatizado sea estable a las condiciones de las reacciones posteriores y pueda ser eliminado en el punto apropiado sin alterar al resto del compuesto. Los grupos de protección amino preferidos son Boc y Fmoc.

Otros ejemplos de grupos de protección amino abarcados por el término anterior son bien conocidos en síntesis orgánica y la técnica de péptidos y se encuentran descritos, por ejemplo, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, Capítulo 7, (1991); M. Bodanzsky, *Principles of Peptide Synthesis*, 1st and 2nd revised eds., Springer-Verlag, New York, (1984) y (1993); y Stewart y Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, (1984).

El término relacionado “amino protegido” define un grupo amino sustituido con un grupo de protección amino anteriormente expuesto.

El término “grupo de protección carboxi” tal como se usa aquí, se refiere a uno de los derivados éster del grupo de ácido carboxílico comúnmente usado para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones sobre otros grupos funcionales sobre el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos de protección de ácido carboxílico incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilenodioxibencilo, benzhidrido, 4,4'-metoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, 2,2,2-tricloroetilo, β -(trimetilsilil)etilo, β -[di(n-butil)metilsilil]etilo, p-toluenosulfonil-etilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinnamilo, 1-(trimetilsilil)prop-1-en-3-ilo, y restos similares. Las especies de grupos de protección carboxi usadas no son igualmente usualmente críticas siempre y cuando el ácido carboxílico derivatizado sea estable a las condiciones de las reacciones posteriores y pueda ser eliminado en el punto apropiado sin alterar al resto de la molécula.

Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en E. Haslam, *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.G.W. McOmie, Ed. Plenum Press, New York, (1973), Capítulo 5 y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, (1991); Capítulo 5, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia. Un término relacionado es “carboxi protegido”, el cual se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos de protección carboxi anteriores.

El término “grupo de protección hidroxil” se refiere a grupos fácilmente escindibles unidos a grupos hidroxilo, tales como los grupos tetrahidropirano, 2-metoxiprop-2-ilo, 1-etoxiet-1-ilo, metoximetilo, β -metoxietoximetilo, metiltio-
 metilo, t-butilo, t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4''-trimetoxitritilo, bencilo, alilo, trimetilsil-
 5 lilo, (t-butil)dimetilsililo y 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, y similares. Las especies de grupos de protección hidroxil no son igualmente usualmente críticas siempre y cuando el grupo hidroxilo derivatizado sea estable a las condiciones de las reacciones posteriores y pueda ser eliminado en el punto apropiado sin alterar al resto del compuesto.

Otros ejemplos de grupos de protección hidroxil están descritos por C.B. Reese y E. Haslam, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.G.W. McOmie, Ed. Plenum Press, New York, (1973), Capítulos 3 y 4, respectivamente, y
 10 T.W. Greene y P.G.M. Wuts, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, (1991); Capítulos 2 y 3, cuyas descripciones se incorpora aquí como referencias.

El término substituyente “alquiltio de C₁-C₄” se refiere a grupos sulfuro tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, α -butiltio, t-butiltio y grupos similares.

El término substituyente “alquilsulfóxido de C₁-C₄” indica grupos sulfóxido tales como metilsulfóxido, etilsulfóxido, α -propilsulfóxido, isopropilsulfóxido, n-butilsulfóxido, sec-butilsulfóxido, y similares.

El término “alquilsulfonilo de C₁-C₄” abarca grupos tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, α -butilsulfonilo, t-butilsulfonilo y similares.

Los compuestos feniltio, fenilsulfóxido, y fenilsulfonilo, son conocidos en la técnica y estos tienen sus definiciones reconocidas. Por “feniltio substituido”, “fenilsulfóxido substituido”, y “fenilsulfonilo substituido”, se entiende que el fenilo puede ser substituido tal como se ha descrito anteriormente en relación con “fenilo substituido”.

Los términos substituyente de “alquilenos de C₂-C₁₀ cíclico”, “alquilenos de C₂-C₁₀ cíclico substituido”, “heteroalquilenos de C₂-C₁₀ cíclico” y “heteroalquilenos de C₂-C₁₀ cíclico substituido”, definen un grupo cíclico unido (“fusionado”) al radical fenilo. El grupo cíclico puede estar saturado o contener uno o dos dobles enlaces. Además, el grupo cíclico puede tener uno o dos grupos metileno reemplazados por uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El grupo alquilenos o heteroalquilenos cíclicos puede estar substituido una o dos veces por substituyentes seleccionados entre el grupo constituido por hidroxil, hidroxil protegido, carboxil, carboxil protegido, ceto, cetil, alcoxicarbonilo de C₁-C₄, alcanoilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₁₀, carbamoilo, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, alquilsulfóxido de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, halo, amino, amino protegido, hidroximetilo y un grupo hidroximetilo protegido.

Un grupo alquilenos o heteroalquilenos cíclicos fusionado sobre el radical benceno puede contener dos hasta diez miembros en el anillo, pero preferiblemente contiene cuatro a seis miembros. Los ejemplos de dichos grupos cíclicos saturados incluyen un sistema de anillo bicíclico, es decir un 2,3-c dihidroindanilo o un anillo tetralina. Cuando los grupos cíclicos son insaturados, aparecen ejemplos cuando el sistema de anillo bicíclico resultante es un anillo naftilo o indanilo.

Un ejemplo de un grupo cíclico que puede fusionarse a un radical fenilo que tiene dos átomos de oxígeno y que está completamente saturado es dioxanilo. Los ejemplos de grupos cíclicos fusionados que contienen cada uno de ellos un átomo de oxígeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo fenilo está fusionado a un
 45 anillo furilo, piranilo, dihidrofurilo o dihidropiranilo. Los grupos cíclicos que tienen cada uno de ellos un átomo de nitrógeno y contienen uno o mas dos dobles enlaces se presentan cuando el fenilo está fusionado a un anillo piridino o pirano. Un ejemplo de un sistema de anillo fusionado que tiene un nitrógeno y dos radicales fenilo es un grupo carbocilo. Los ejemplos de grupos cíclicos que tienen cada un átomo de azufre y contienen uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo benceno está fusionado a un anillo tieno, tiopirano, dihidrotieno, o dihidrotiopirano.
 50 Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos seleccionados entre azufre y nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo fenilo está fusionado a un anillo tiazolo, isotiazolo, dihidrotiazolo o dihidroisotiazolo. Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo benceno está fusionado a un anillo oxazolo, isoxazolo, dihidroxazolo o dihidroisoxazolo. Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos de nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo benceno está fusionado a un anillo pirazolo, imidazolo, dihidropirazolo o dihidroimidazolo.

Los ejemplos de grupos cíclicos que tienen cada un átomo de nitrógeno y contienen uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el fenilo está fusionado a un anillo piridino o pirano. Un ejemplo de un sistema de anillo fusionado que tienen un nitrógeno y dos radicales fenilo es un grupo carbocilo. Los ejemplos de grupos cíclicos que tienen cada un átomo de azufre y contienen uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el fenilo está fusionado a un anillo tieno, tiopirano, dihidrotieno, o dihidrotiopirano.

Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos seleccionados entre azufre y nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo fenilo está fusionado a un anillo tiazolo, isotiazolo, dihidrotiazolo o dihidroisotiazolo. Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo benceno está fusionado a un anillo oxazolo, isoxazolo, dihidrooxazolo o dihidroisoxazolo. Los ejemplos de grupos cíclicos que contienen dos heteroátomos de

nitrógeno y uno o dos dobles enlaces se presentan cuando el anillo benceno está fusionado a un anillo pirazolo, imidazolo, dihidropirazolo o dihidroimidazolo.

Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones, dolor, u otras indicaciones tratables mediante una imidazo-imidazol-ona contemplada se administra a un sujeto que necesite la medicación a niveles de dosificación de aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 7000 mg por día, y preferiblemente aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg por día, para un adulto humano normal de aproximadamente 70 kg de peso corporal. Este amplio margen se traduce en una dosificación de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg(kg de peso corporal por día de un compuesto de imidazo-imidazol-ona de Fórmula I como ingrediente activo. Sin embargo, las dosificaciones específicas usadas pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la severidad de la afección a tratar, y la actividad del compuesto a usar. La determinación de las dosificaciones óptimas para una situación particular entre dentro de la experiencia de la técnica.

Uno o más de los compuestos de imidazo-imidazol-ona de Fórmula I pueden estar presentes en forma de una sal aceptable farmacéuticamente. El término "sal aceptable farmacéuticamente" abarca aquellas sales que se forman con los aniones carboxilato o cationes amonio e incluyen sales formadas con los cationes y aniones orgánicos e inorgánicos expuestos más adelante. Además, el término incluye sales que se forman mediante reacciones ácido-base normales con grupos básico (tal como grupos amino) y ácidos orgánicos o inorgánicos. Dichos ácidos incluyen clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maléico, fumárico, palmítico, cólico, pamóico, mónico, D-glutámico, d-alcanfórico, glutárico, ftálico, tartárico, laurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinnámico, y ácidos similares.

El término "catión orgánico o inorgánico" se refiere a contraiones para el anión carboxilato de una sal carboxilato. Los contraiones se seleccionan entre metales alcalinos y alcalinotérreos (tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio); amonio; y los cationes orgánicos (tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroximetilamonio, bis(2-hidroxietilamonio), feniletilbencilamonio, dibenciltilenodiamonio, y cationes similares). Otros cationes abarcados por el término anterior incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-metilglucosamina, y las formas protonadas de aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Además, por este término se hace referencia a cualquier forma zwitteriónica de los compuestos presentes formada mediante un ácido carboxílico y un grupo amino. Un catión preferido para el anión carboxilato es el catión sodio.

Un compuesto de Fórmula I puede estar presente igualmente como un solvato e hidrato. Por ello, estos compuestos pueden cristalizar, por ejemplo, con aguas de hidratación, o con una, o con un cierto número, o cualquier fracción de las mismas de moléculas del licor disolvente madre. Los solvatos e hidratos de dichos compuestos se encuentran incluidos dentro del alcance de esta invención.

Uno o más de los compuestos contemplados puede estar en la forma de éster activo biológicamente, tal como la forma éster lábil metabólicamente, no tóxica. Dichas formas éster inducen niveles de sangre incrementados y prolongan la eficacia de las formas no esterificadas correspondientes de los compuestos. Los grupos éster que pueden usarse incluyen los grupos alcoximetilo inferiores (alcoximetilo de C₁-C₄), por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo y similares; los grupos alcoxietilo (C₁-C₄), por ejemplo metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo, y similares, los grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, 5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, y similares, los grupos alquiltiometilo de C₁-C₃, por ejemplo metiltiometilo, etiltiometilo, isopropiltiometilo, y similares, los grupos aciloximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, α -acetoximetilo, y similares, el grupo etoxicarbonil-1-metilo, los grupos α -acetoxietilo, 3-ftalidilo o 5,6-dimetilftalidilo, los grupos 1-(alquiloxycarbonilo) de C₁-C₄)etilo tales como el grupo 1-(etoxicarbonilo)etilo, y los grupos 1-(alquilaminocarbonilo) de C₁-C₄)etilo, tal como el grupo 1-metilaminocarboniloxietilo.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención, se usan vehículos aceptables farmacéuticamente, inertes. El vehículo farmacéutico puede ser o bien sólido o bien líquido. Las preparaciones en forma sólida incluyen, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar igualmente como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, o agentes desintegrantes de comprimidos; igualmente, puede ser un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido, el cual está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades de ligamiento necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseadas.

Para la preparación de la composición farmacéutica en la forma de supositorios, se funde, en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el componente activo se dispersa en ella, por ejemplo, mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte dentro de moldes del tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los polvos y comprimidos contienen, preferiblemente, entre aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70% en peso del ingrediente activo. Los vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

Una composición farmacéutica puede incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como un vehículo que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo, el cual, de esta forma, está asociado con él. De una manera similar, se incluyen igualmente los sellos.

Los comprimidos, polvos, sellos, y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, soluciones adecuadas para administración oral o parenteral, o suspensiones, y emulsiones adecuadas para administración oral. Las soluciones en agua estéril del componente activo o soluciones estériles del componente activo en disolventes que comprenden agua, etanol, o propileno glicol, son ejemplos de composiciones líquidas adecuadas para administración parenteral.

Las soluciones estériles pueden prepararse disolviendo el componente activo en el sistema disolvente deseado y, a continuación, pasando la solución resultante a través de un filtro de membrana para esterilizarla o, como alternativa, disolviendo el compuesto estéril en un disolvente previamente esterilizado bajo condiciones estériles.

Las soluciones acuosas para administración oral pueden prepararse disolviendo el compuesto activo en agua y agregando los aromatizantes, agentes colorantes, estabilizadores, y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos para la técnica de formulación farmacéutica.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición está dividida en dosis unitarias conteniendo cantidades apropiadas de la urea activa. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, por ejemplo, comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Igualmente, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, sello, o el propio comprimido, o esta puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas.

Síntesis y uso de bibliotecas

Tal como se usa aquí, una "biblioteca" química o de combinaciones es una colección creada de manera intencional de una pluralidad de moléculas estructuralmente similares, pero diferentes. Aunque dichas bibliotecas no son específicamente reivindicadas aquí, los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse o usarse como una biblioteca. Por "estructuralmente similar", se entiende que los compuestos constituyentes de una biblioteca tienen la misma estructura de anillo; es decir, un anillo imidazo-imidazol-ona bicíclico, y al menos dos posiciones a las cuales están unidos los sustituyentes a la estructura de anillo. Se prefiere que los compuestos miembros de la biblioteca tengan igualmente el mismo patrón de sustitución de grupos sustituyentes; es decir, que los al menos dos sustituyentes estén unidos a las mismas posiciones de anillo en cada compuesto miembro. Los miembros de la molécula de la biblioteca son diferentes dado que cada miembro tiene al menos un grupo sustituyente diferente respecto a los otros miembros de la biblioteca. Una biblioteca puede contener dos hasta miles o millones de compuestos miembros.

Una biblioteca particular puede estar formada, igualmente, de miembros cuyos grupos sustituyentes sean todos diferentes unos de otros. De acuerdo con ello, cuando la Estructura de anillo compartida contiene grupos sustituyentes en una pluralidad de posiciones, puede prepararse una biblioteca en la cual las moléculas miembro contengan grupos diferentes en cada posición.

Como alternativa, pueden prepararse igualmente una pluralidad de sub-bibliotecas o conjuntos en las cuales un primer conjunto tenga un primer sustituyente que se mantiene constante para todos los otros miembros (está presente en todos los miembros) del conjunto, en tanto que los grupos en las otras posiciones sustituyentes son diferentes y constituyen una mezcla de grupos en cada posición sustituyente. Un segundo conjunto de dicha pluralidad tiene un segundo primer sustituyente, diferente, y la misma mezcla de grupos diferentes en las otras posiciones sustituyentes. Un tercer conjunto de dicha pluralidad tiene un tercer primer sustituyente, diferente, y la misma mezcla de grupos diferentes en las otras posiciones sustituyentes, etc., hasta que se decida parar la formación de conjuntos con diferentes primer sustituyentes. Dichas pluralidades de conjuntos similares estructuralmente, pero de compuestos diferentes, se denominan también frecuentemente como bibliotecas de bibliotecas, y son particularmente útiles para discernir qué compuesto o compuestos de una biblioteca son activos en un ensayo elegido.

Una biblioteca puede prepararse por los medios de síntesis expuestos más adelante o de forma diferente a esta, y rastrearse para determinar la actividad biológica en una diversidad de formatos (por ejemplo, bibliotecas de moléculas solubles). Las bibliotecas de compuestos pueden estar unidas a esférulas de resina, escamas de sílice u otros soportes sólidos. Las bibliotecas pueden rastrearse por cualquiera de entre una diversidad ensayos, tales como los detallados más

adelante, así como otros útiles para la evaluación de la actividad biológica de imidazo-imidazol-onas. Típicamente, las bibliotecas contienen al menos un compuesto activo y, generalmente, se preparan de manera tal que los compuestos están en cantidades equimolares.

Las mezclas de bibliotecas no unidas a soportes preparadas aquí, se rastrearán en solución en ensayos de inhibición de radiorreceptor descritos en detalle más adelante. La separación de mezclas altamente activas puede llevarse a cabo, a continuación, por procedimientos iterativos, o de barrido posicional. Estas técnicas, la vía iterativa o la vía de barrido posicional, pueden usarse para encontrar otros compuestos activos dentro de las bibliotecas de la presente invención usando cualquiera de los ensayos descritos más adelante u otros bien conocidos en la técnica.

La vía iterativa es bien conocida y está establecida en general por Houghten y otros, en *Nature*, vol. 354, págs. 84-86, (1991) y Dooley y otros, en *Science*, vol. 266, págs. 2019-2022, (1994), incorporados ambos aquí como referencias. En la vía iterativa, por ejemplo, se forman sub-bibliotecas de una molécula que tiene tres grupos variables en las que está definido el primer sustituyente variable (conocido y mantenido constante) dentro de la sub-biblioteca. Cada uno de los componentes dentro del grupo variable definido se hace reaccionar por separado con cada una de las otras posibilidades en la segunda posición del grupo variable y la tercera posición variable es una mezcla de todos los sustituyentes posibles para formar una pluralidad de sub-bibliotecas cuyos primeros dos grupos sustituyentes son conocidos. Estas sub-bibliotecas son ensayadas cada una de ellas para definir la identidad de la segunda variable en la sub-biblioteca que tiene la actividad más alta en el rastreo elegido.

Una nueva sub-biblioteca con las primeras dos posiciones variables definidas se hace reaccionar por separado con cada una de las otras posibilidades en la posición variable no definida que resta. Al igual que anteriormente, se determina la identidad de la tercera posición variable en la sub-biblioteca que tiene la actividad más alta.

Si existen más variables, se repite este procedimiento para todas las variables, lo cual proporciona el compuesto con cada variable que contribuye a la actividad deseada más alta en el procedimiento de rastreo. A continuación, los compuestos prometedores procedentes de este procedimiento pueden sintetizarse a mayor escala en procedimientos de síntesis de compuestos únicos tradicionales para investigación biológica con mayor detalle.

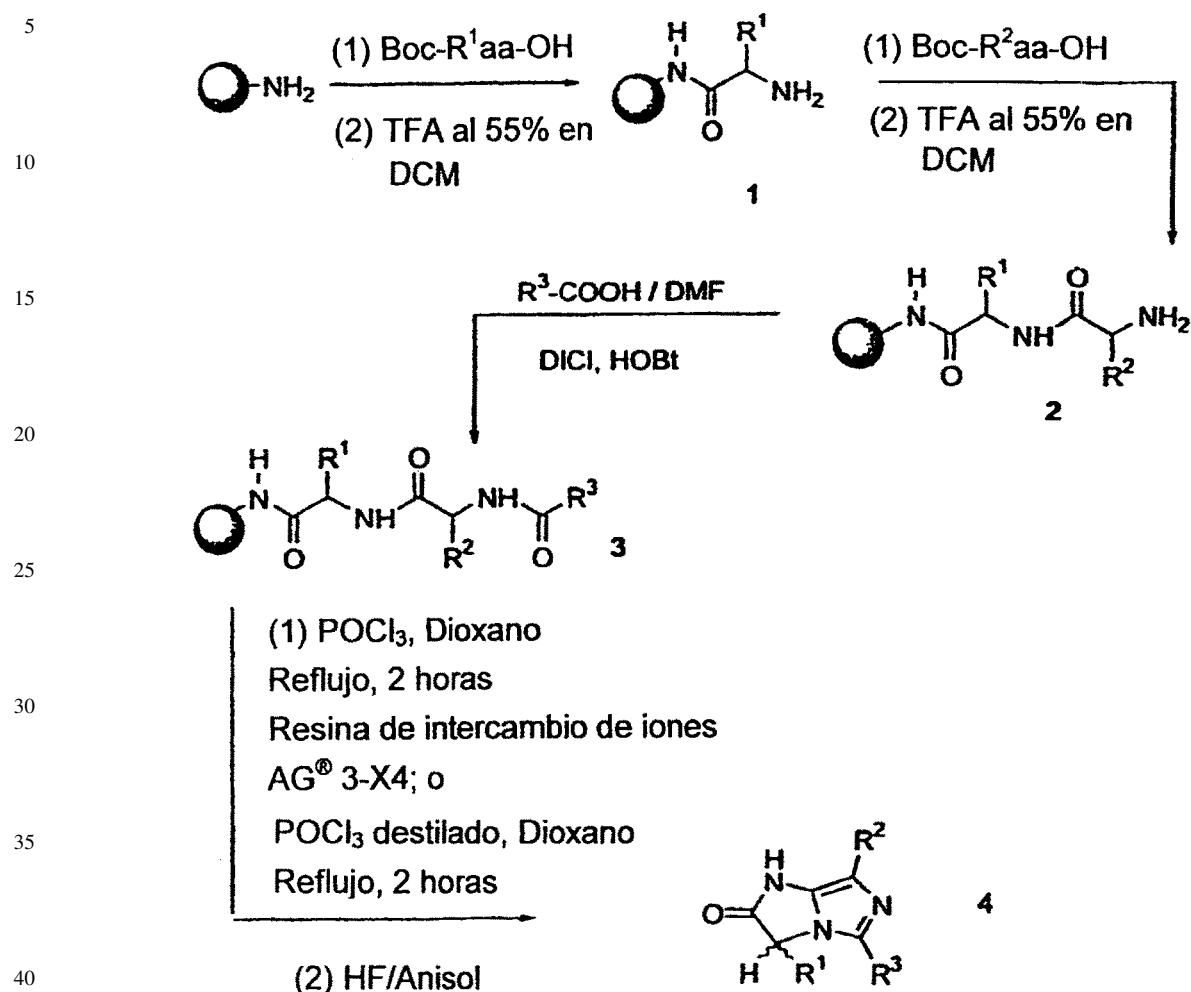
La vía de barrido posicional ha sido descrita para diversas bibliotecas tal como la descrita, por ejemplo, por R. Houghten y otros, en la PCT/US91/08694 y la patente de EE.UU. 5.556.762, ambas de las cuales se incorporan aquí como referencia. La vía de barrido posicional se ha usado tal como se describe más adelante en la preparación y rastreo de las bibliotecas.

En la vía de barrido posicional, se obtienen sub-bibliotecas que definen únicamente un sustituyente variable con cada conjunto de sub-bibliotecas y se obtienen y ensayan todas las sub-bibliotecas posibles con cada sustituyente variable único definido (y todas las otras posibilidades en todas las otras posiciones variables). A partir de la actual descripción, un experto en la técnica puede sintetizar bibliotecas en las cuales se definen a un tiempo dos posiciones sustituyentes fijas. A partir del ensayo de cada biblioteca definida de una única variable, se determina el sustituyente óptimo en dicha posición, señalándose el óptimo o al menos una serie de compuestos que tienen un máximo de la actividad biológica deseada. De esta forma, el número de sub-bibliotecas para compuestos con una posición sustituyente única definida es el número de sustituyentes diferentes deseados en dicha posición, y el número de todos los compuestos en cada sub-biblioteca es el producto del número de sustituyentes en cada una de las otras variables.

Las bibliotecas de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona y compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 de reacción general, el cual por facilidad de descripción se muestra usando aminoácidos individuales. El esquema de reacción muestra formas de un compuesto único o par enantiomérico de compuestos de Fórmula I. Cuando se desean bibliotecas, se usa una mezcla de aminoácidos (Boc-R¹aa-OH o Boc-R²aa-OH), o ácidos carboxílicos (R³-CO₂H) durante al menos tres etapas de acoplamiento.

Los compuestos individuales y bibliotecas se prepararon usando técnicas de fase sólida. La resina de fase sólida, en este caso, resina de p-metil-benzhidrilamina (p-MBHA), se indica en el Esquema 1 mediante un gran círculo manchado.

Esquema 1



A partir del aminoácido N-terc-butiloxicarbonilo (Boc) unido a resina de p-metilbenzhdrilamina (MBHA) 1 (Boc- $\text{R}^1\text{aa-OH}$), se eliminó el grupo Boc usando una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA) y diclorometano (DCM). La sal de amina resultante se neutralizó, y la amina primaria resultante se N-aciló con un segundo aminoácido Boc-protégido (Boc- $\text{R}^2\text{aa-OH}$) igual que anteriormente, proporcionando el monopéptido unido a la resina 2.

Después de la eliminación del grupo de protección Boc usando ácido trifluoroacético al 55% en diclorometano, la amina libre resultante se aciló con un ácido carboxílico 3 ($\text{R}^3\text{-CO}_2\text{H}$) en dimetilformamida (DMF) usando diisopropilcarbodiimida (DICI) e hidroxibenzotriazol (HOBt) para efectuar el acoplamiento. La [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona bicíclica 4 se obtuvo mediante ciclación usando las condiciones de Bischler-Napieralski, con un exceso de 25 veces de oxiclورو de fósforo (POCl_3) en reflujo en 1,4-dioxano en la presencia de un exceso de 30 veces de resina de intercambio de iones (AG[®] 3-X4) [Bischler, A., Napieralski, B., *Chem. Ber.*, vol. 26, pág. 1903, (1893); W.M. Whaley, T.R. Govindachari, *Org. React.*, vol. 6, pág. 74, (1951); T. Kametani y otros, *Tetrahedron*, vol. 27, pág. 5367, (1971); G. Fodor y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 11, pág. 919, (1972); G. Fodor, S. Nagubandi, *Tetrahedron*, vol. 36, pág. 1279, (1980); idem, *Heterocycles*, vol. 15, pág. 165, (1981)]. Más recientemente, síntesis que usan POCl_3 recién destilado en la ausencia de la resina de intercambio de iones han proporcionado rendimientos dentro del intervalo de aproximadamente 80 por ciento. Los productos deseados se obtuvieron fácilmente después de la escisión de la resina con HF anhidro en anisole, proporcionando el compuesto 4.

Siguiendo la estrategia descrita en el Esquema 1, con la vía de síntesis paralela, comúnmente denominada como el procedimiento de la "bolsa de te" [Houghten y otros, *Nature*, vol. 354, págs. 84-86, (1991)], se sintetizaron bibliotecas con 33 aminoácidos diferentes para proporcionar el grupo R en R^1 , 33 aminoácidos diferentes para proporcionar el grupo R en R^2 , y 92 ácidos carboxílicos diferentes para proporcionar el grupo R en R^3 , en los cuales se variaron los bloques de construcción individuales, mientras se dejaban fijas las dos posiciones restantes.

Con la presente invención, puede usarse cualquier variedad de aminoácidos tal como se ha descrito anteriormente para preparar un vasta disposición de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona bicíclica con diferentes grupos R^1 , R^2 y R^3 . Tal como se ha descrito anteriormente, los treinta y tres primeros aminoácidos se acoplaron a la resina, cuyos aminoácidos proporcionaron el grupo sustituyente R^1 . Los treinta y tres aminoácidos incluyeron Ala, Phe, Gly, His(DNP), Ile, Lys(CBZ), Leu, Met, Arg(Tos), Nva, Ser(Bzl), Thr(Bzl), Val, Tyr(CHO), Tyr(Brz), Nle, Cha, ala, phe, his(DNP), ile, lys(CBZ), leu, met, arg(Tos), ser(Bzl), thr(Bzl), val, trp(CHO), tyr(Brz), nle, nva, cha.

Después de las 33 reacciones anteriormente descritas y de la eliminación del grupo de protección BOC, se acopló un único aminoácido (valina) como el segundo aminoácido, proporcionando, de esta forma, el grupo R^2 . Después de la eliminación del segundo grupo BOC, se acopló un único ácido carboxílico, ácido acético, para proporcionar el grupo R^3 para los 33 compuestos diferentes. A continuación, estos compuestos se ciclaron para formar compuestos de Fórmula I y se escindieron de la resina.

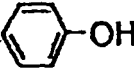
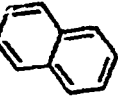
Otro conjunto o sub-biblioteca de 33 compuestos se preparó mediante la reacción de un único aminoácido (valina) con la resina para proporcionar un grupo R^1 . Después de la eliminación del grupo de protección BOC, cada uno de los 33 aminoácidos anteriores se acopló, a continuación, por separado para proporcionar 33 péptidos ligados a la resina con el mismo grupo R^1 y uno de los 33 diferentes grupos R^2 . Al eliminar el segundo grupo BOC, se unió un único ácido carboxílico (ácido acético) al grupo amino libre para proporcionar un único grupo R^3 para los péptidos ligados a la resina. Estos compuestos se ciclaron igualmente para formar compuestos de Fórmula I y se escindieron de la resina.

En un tercer conjunto o preparación de sub-biblioteca, se acopló un único aminoácido (valina) a la resina para proporcionar un único grupo R^1 , se eliminó el grupo BOC y se acopló un segundo aminoácido (valina) para proporcionar un único grupo R^2 y formar un dipéptido. Después de la eliminación del segundo grupo BOC, el dipéptido se hizo reaccionar por separado con cada uno de los 92 ácidos carboxílicos listados en la Tabla 2, más adelante, proporcionando 92 grupos R^3 diferentes. A continuación, los péptidos acilados se ciclaron, se escindieron de la resina soporte y se recuperaron. Los ensayos usando dichos compuestos se exponen más adelante.

Tal como se usan aquí, las abreviaturas para los diversos grupos de protección de cadena lateral de aminoácidos son las siguientes: "Trt" para tritilo, "tBu" para terc-butilo, "Boc" o "BOC" para terc-butoxicarbonilo, "Tos" para toluenosulfonilo o tosilo, "DNP" para dinitrofenilo, "Bzl" para bencilo, "CHO" para formilo, "Brz" para 2-bromobenciloxicarbonilo y "CBZ" para carbobenzoxi. Tal como puede observarse a partir de las cadenas laterales ejemplificadas en la tabla más adelante, debería entenderse a partir de las realizaciones anteriormente descritas de R^1 y R^2 que son meramente ilustrativas de los grupos R que pueden estar presentes. Siguiendo la anotación usual, a los L-aminoácidos se hace referencia con una letra mayúscula inicial tal como en Val, en tanto que a los D-aminoácidos se hace referencia con una letra minúscula inicial tal como en ala.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Nombre de aminoácido		
Completo	Código de 3 letras	Cadena lateral R (para R ¹ y R ²)
Glicina	Gly	$\sim \text{H}$
Alanina	Ala	$\sim \text{CH}_3$
Valina	Val	$\sim \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
Leucina	Leu	$\sim \text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
Isoleucina	Ile	$\sim \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
Lisina	Lys	$\sim (\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$
Serina	Ser	$\sim \text{CH}_2\text{-OH}$
Treonina	Thr	$\sim \text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OH}$
Fenilalanina	Phe	$\sim \text{CH}_2\text{-}$ 
Tirosina	Tyr	$\sim \text{CH}_2\text{-}$ 
Norvalina	Nva	$\sim (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$
Norleucina	Nle	$\sim (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$
Naftilalanina	Nal	$\sim \text{CH}_2\text{-}$ 
Ciclohexilalanina	Cha	$\sim \text{CH}_2\text{-}$ 
Metionina	Met	$\sim \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$
Fenilglicina	Phg	$\sim$ 

Igualmente, puede usarse una diversidad de ácidos carboxílicos en la etapa de acilación de la reacción del Esquema 1, proporcionándose, de esta forma, una amplia disposición de sustituyentes en la posición R³ de la [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona bicíclica. En la preparación de bibliotecas de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona se usaron noventa y dos ácidos carboxílicos. Los noventa y dos grupos R³ fueron proporcionados por los ácidos carboxílicos siguientes:

ES 2 295 055 T3

TABLA 2

Ejemplos de ácidos carboxílicos

5	Ácido 1-fenil-1-ciclopropanocarboxílico
	Ácido 2-fenilbutírico
10	Ácido 3-fenilbutírico
	Ácido m-tolilacético
15	Ácido 3-fluorofenilacético
	Ácido 3-bromofenilacético
	Ácido α,α,α -trifluoro-m-tolil-acético
20	Ácido p-tolilacético
	Ácido 4-fluorofenilacético
25	Ácido 3-metoxifenilacético
	Ácido 4-bromofenilacético
	Ácido 4-metoxifenilacético
30	Ácido 4-etoxifenilacético
	Ácido 4-isobutil- α -metilfenilacético
35	Ácido 3,4-diclorofenilacético
	Ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilacético
	Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico
40	Ácido 4-bifenilacético
	Ácido α -metilcinnámico
45	Ácido 2-(trifluorometil)cinnámico
	Ácido (3,4-dimetoxifenil)acético
50	Ácido 3,4-(metilenodioxo)fenilacético
	Ácido 2-metoxicinnámico
	Ácido 3,4-(metilenodioxo)cinnámico
55	Ácido 2-hidroxycinnámico
	Ácido benzoico
60	Ácido 4-clorocinnámico
	Ácido m-anísico
	Ácido 4-isopropilbenzoico
65	Ácido 4-vinilbenzoico

ES 2 295 055 T3

TABLA 2 (continuación)

5	Ácido 4-fluorobenzoico
	Ácido 4-bromobenzoico
	Ácido 3,4-dimetoxicinnámico
10	Ácido 4-hidroxibenzoico
	Ácido trans-cinnámico
15	Ácido 3,4-dimetilbenzoico
	Ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico
	Ácido 3-bromo-4-metilbenzoico
20	Ácido 3-yodo-4-metilbenzoico
	Ácido 3,4-diclorobenzoico
25	Ácido 4-bifenilcarboxílico
	Ácido 3,4-difluorobenzoico
	Ácido m-tolúico
30	Ácido fenilacético
	Ácido hidrocinnámico
35	Ácido 3-metoxi-4-metilbenzoico
	Ácido 4-fenilbutírico
40	Ácido 4-butilbenzoico
	Ácido 3,5-dimetilbenzoico
	Ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico
45	Ácido 3,4-dimetoxibenzoico
	Ácido 4-etil-4-bifenilcarboxílico
50	Ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico
	Ácido 3,4,5-trietoxibenzoico
	Ácido butírico
55	Ácido heptanóico
	Ácido isobutírico
60	Ácido (+/-)-2-metilbutírico
	Ácido isovalérico
	Ácido 3-metilvalérico
65	Ácido 4-metilvalérico

ES 2 295 055 T3

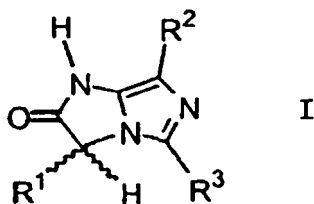
TABLA 2 (continuación)

5	Ácido (+/-)-2-etilhexanóico
	Ácido crotónico
	Ácido vinilacético
10	Ácido trans-3-hexenóico
	Ácido 2-etil-2-hexenóico
15	Ácido p-tolúico
	Ácido p-anísico
	Ácido trimetilacético
20	Ácido terc-butilacético
	Ácido ciclohexanocarboxílico
25	Ácido ciclohexilacético
	Ácido diciticlohexilacético
	Ácido ciclohexanobutírico
30	Ácido cicloheptanocarboxílico
	Ácido acético
35	Ácido 2-metilciclopropanocarboxílico
	Ácido ciclobutanocarboxílico
	Ácido ciclopentanocarboxílico
40	Ácido 3-ciclopentilpropiónico
	Ácido 2-furóico
45	Ácido ciclohexanopropiónico
	Ácido 4-metil-1-ciclohexanocarboxílico
50	Ácido 4-terc-butil-ciclohexanocarboxílico
	Ácido 1-adamantanocarboxílico
	Ácido 4-metilciclohexanoacético
55	Ácido 2,4-hexadienóico
	Ácido tíglico
60	Ácido 2-norbornanoacético
	Ácido 1-adamantanoacético
	Ácido 2-etilbutírico
65	Ácido 2-tiofenecarboxílico.

Ejemplo 1

Síntesis individual de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-onas

Los compuestos listados a continuación se prepararon siguiendo la vía de síntesis ilustrada y expuesta con respecto al Esquema 1, anterior. En total, se llevaron a cabo 158 síntesis o grupos de compuestos individuales, no proporcionando 73 de dichas reacciones ni producto, material de partida u otro distinto del producto esperado. La razón de los aparentes fallos no está completamente aclarada, pero se estima que puede ser debida a impedimentosestérico. Síntesis recientes con aproximadamente veinte compuestos han indicado rendimientos de producto en cada síntesis cuando se usó POCl₃ recién destilado en las síntesis. El reactivo usado para la preparación de cada uno de los tres grupos "R", es decir, el aminoácido o ácido carboxílico, se lista en las tres columnas marcadas como R¹, R² y R³, respectivamente. Los datos de los espectros de masas procedentes de las síntesis se muestran en la columna más a la derecha de la tabla a continuación.



I

Grupo #	R ¹	R ²	R ³ (Acido)	P.mol (calc)	M+H (calc)	Pico principal
						único (P.mol.) encontrado
1	Gly	Val	Acético	179,11	180,11	
2	Ala	Val	Acético	183,12	194,12	194,1
3	Val	Val	Acético	221,15	222,15	222,1
4	Leu	Val	Acético	235,17	236,17	236,2
5	Ile	Val	Acético	235,17	236,17	236,1
6	Ser	Val	Acético	209,12	210,12	
7	Thr	Val	Acético	223,13	224,13	
8	Lys	Val	Acético	250,16	251,16	

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

					P.mol	M+H	Pico principal único (P.mol.)
	<u>Grupo #</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³ (Acido)</u>	<u>(calc)</u>	<u>(calc)</u>	<u>encontrado</u>
5							
10	9	Arg	Val	Acético	278,19	279,19	279,6
	10	Met	Val	Acético	253,12	254,12	
	11	Nle	Val	Acético	235,15	236,17	236,2
15	12	Nva	Val	Acético	221,15	222,15	222,2
	13	Cha	Val	Acético	275,2	276,20	276,2
	14	Phe	Val	Acético	269,15	270,15	
20	15	Tyr	Val	Acético	285,15	286,15	
	16	Trp	Val	Acético	387,16	388,16	
25	17	His(DNP)	Val	Acético	425,14	426,14	426,2
	18	ala	Val	Acético	193,12	194,12	194,1
	19	val	Val	Acético	221,15	222,15	222,2
30	20	leu	val	Acético	235,17	236,17	236,2
	21	ile	Val	Acético	235,17	236,17	236,2
	22	ser	Val	Acético	209,12	210,12	
35	23	thr	Val	Acético	223,13	224,13	
	24	lys	Val	Acético	250,16	251,16	
	25	arg	Val	Acético	264,16	265,17	
40	26	met	Val	Acético	235,12	254,12	
	27	nle	Val	Acético	235,17	236,17	236,2
45	28	nva	Val	Acético	221,15	222,15	222,2
	29	cha	Val	Acético	275,2	276,20	276,2
	30	phe	Val	Acético	269,15	270,15	270,2
50	31	tyr	Val	Acético	285,15	286,15	286,2
	32	trp	Val	Acético	308,16	309,16	
	33	his(DNP)	Val	Acético	425,14	426,14	462
55	34	Val	Gly	Acético	179,11	180,11	180,1
	35	Val	Ala	Acético	193,12	194,12	194,1
	36	Val	Val	Acético	221,15	222,15	222,1
60	37	Val	Leu	Acético	235,17	236,17	236,1
	38	Val	Ile	Acético	235,17	236,17	236,1
65	39	Val	Ser	Acético	209,12	210,12	

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

					P.mol	M+H	Pico principal
	<u>Grupo #</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³ (Acido)</u>	<u>(calc)</u>	<u>(calc)</u>	<u>único (P.mol.)</u>
5							<u>encontrado</u>
10	40	Val	Thr	Acético	223,13	224,13	
	41	Val	Lys	Acético	250,16	251,16	251,2
	42	Val	Arg	Acético	278,19	279,19	279,2
15	43	Val	Met	Acético	253,12	254,12	
	44	Val	Nle	Acético	235,17	236,17	236,1
	45	Val	Nva	Acético	221,15	222,15	222,1
20	46	Val	Cha	Acético	275,2	276,20	276,2
	47	Val	Phe	Acético	269,15	270,15	270,1
25	48	Val	Tyr	Acético	285,15	286,15	286,1
	49	Val	Trp	Acético	387,16	388,16	
	50	Val	His	Acético	425,14	426,14	
30	51	Val	Ala	Acético	193,12	194,12	194,1
	52	Val	Val	Acético	221,15	222,15	222,1
	53	Val	Leu	Acético	235,17	236,17	236,1
35	54	Val	Ile	Acético	235,17	236,17	236,1
	55	Val	Ser	Acético	209,12	210,12	
40	56	Val	Thr	Acético	223,13	224,13	
	57	Val	Lys	Acético	250,16	251,16	251,2
	58	Val	Arg	Acético	278,19	279,19	279,2
45	59	Val	Met	Acético	253,12	254,12	254,1
	60	Val	nle	Acético	235,17	236,17	236,1
	61	Val	nva	Acético	221,15	222,15	222,1
50	62	Val	cha	Acético	275,2	276,20	276,2
	63	Val	phe	Acético	269,15	270,15	270,1
	64	Val	tyr	Acético	285,15	286,15	286,1
55	65	Val	trp	Acético	308,16	309,16	
	66	Val	his	Acético	425,14	426,14	426,1
60	67	Val	Val	1-fenil-1-ciclopropanocarboxílico	323,2	324,20	324,2
	68	Val	Val	2-fenilbutírico	325,22	326,22	326,2

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

					P.mol	M+H	Pico principal único (P.mol.)
	<u>Grupo #</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³ (Acido)</u>	<u>(calc)</u>	<u>(calc)</u>	<u>encontrado</u>
5							
10	69	Val	Val	3-fenilbutírico-	325,22	326,22	326,22
	70	Val	Val	m-tolilacético	311,2	312,20	312,2
	71	Val	Val	2-fluorofenilacético	315,17	316,17	316,2
15	72	Val	Val	3-bromofenilacético	375,11	376,11	376,2
	73	Val	Val	(α,α,α -trifluoro-m-tolil)acético	365,17	366,17	366,2
20	74	Val	Val	p-tolilacético	311,2	312,20	312,2
	75	Val	Val	4-fluorofenilacético	315,17	316,17	316,1
25	76	Val	Val	3-metoxifenilacético	327,19	328,19	328,2
	77	Val	Val	4-bromofenilacético	375,11	376,11	376,1
	78	Val	Val	4-metoxifenilacético	327,19	328,19	328,2
30	79	Val	Val	4-etoxifenilacético	341,21	342,21	342,2
	80	Val	Val	4-isobutil-alfametil-fenilacético	367,26	368,26	368,1
35	81	Val	Val	3,4-diclorofenilacético	365,11	366,11	366,2
40	82	Val	Val	3,5-bis-(trifluorometil)fenilacético	433,16	434,16	434,1
	83	Val	Val	3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico	371,22	372,22	372,2
45	84	Val	Val	4-bifenilacético	373,22	374,22	374,2
	85	Val	Val	α -metilcinnámico	323,2	324,20	324,2
50	86	Val	Val	2-(trifluorometil)-cinnámico	377,17	378,17	378,2
55	87	Val	Val	(3,4-dimetoxifenil)acético	357,21	358,21	358,2
	88	Val	Val	3,4-(metilenodioxifenil)acético	329,17	330,17	330,2
60	89	Val	Val	2-metoxicinnámico	339,19	340,19	
	90	Val	Val	3,4-(metilenodioxifenil)Cinnámico	353,17	354,17	
65							

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

					P.mol	M+H	Pico principal
	<u>Grupo #</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³ (Acido)</u>	<u>(calc)</u>	<u>(calc)</u>	<u>único (P.mol.)</u> <u>encontrado</u>
5							
10	91	Val	Val	2-hidroxicinnámico	325,18	326,18	
	92	Val	Val	Benzoico	283,17	284,17	284,2
	93	Val	Val	4-clorocinnámico	343,15	344,15	344,2
15	94	Val	Val	m-anísico	313,18	314,18	
	95	Val	Val	4-isopropilbenzoico	325,22	326,22	326,2
	96	Val	Val	4-vinilbenzoico	309,18	310,18	
20	97	Val	Val	4-fluorobenzoico	301,16	302,16	302,2
	98	Val	Val	4-bromobenzoico	361,1	362,10	
25	99	Val	Val	3,4-dimetoxicinnámico	369,21	370,21	
	100	Val	Val	4-hidroxibenzoico	299,16	300,16	
30	101	Val	Val	trans-cinnámico	309,18	310,18	310,2
	102	Val	Val	3,4-dimetilbenzoico	311,2	312,20	312,2
	103	Val	Val	3-fluoro-4-metilbenzoico	315,17	316,17	
35	104	Val	Val	3-bromo-4-metilbenzoico	375,11	376,11	376,1
40	105	Val	Val	3-yodo-4-metilbenzoico	423,08	424,08	
45	106	Val	Val	3,4-diclorobenzoico	351,09	352,09	
	107	Val	Val	4-bifenilcarboxílico	373,22	374,22	374,2
	108	Val	Val	3,4-difluorobenzoico	319,15	320,15	
50	109	Val	Val	m-tolúico	297,18	298,18	298,2
	110	Val	Val	Fenilacético	297,18	298,18	298,2
	111	Val	Val	Hidrocinnámico	311,2	312,20	312,2
55	112	Val	Val	3-metoxi-4-metilbenzoico	327,42	328,42	328,2
	113	Val	Val	4-fenilbutírico	325,22	326,22	326,2
60	114	Val	Val	4-butilbenzoico	339,23	340,23	340,2
	115	Val	Val	3,5-dimetilbenzoico	311,2	312,20	312,2
65							

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

					P.mol	M+H	Pico principal
	<u>Grupo #</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³ (Acido)</u>	<u>(calc)</u>	<u>(calc)</u>	<u>único (P.mol.)</u>
5							<u>encontrado</u>
10	116	Val	Val	3,5-bis-(trifluorometil)benzoico	419,14	420,14	
15	117	Val	Val	3,4-dimetoxibenzoico	343,19	344,19	
20	118	Val	Val	4-etil-4-bifenilcarboxílico	387,23	388,23	
25	119	Val	Val	3,4,5-trimetoxibenzoico	373,2	374,20	
30	120	Val	Val	3,4,5-trietoxibenzoico	415,25	416,25	416,2
35	121	Val	Val	Butírico	249,18	250,18	250,2
40	122	Val	Val	Heptanóico	291,23	292,23	292,2
45	123	Val	Val	Isobutírico	249,18	250,18	250,2
50	124	Val	Val	(+/-)-2-metilbutírico	263,2	264,20	264,2
55	125	Val	Val	Isovalérico	263,2	264,20	264,2
60	126	Val	Val	3-metilvalérico	277,22	278,22	278,2
65	127	Val	Val	4-metilvalérico	277,22	278,22	278,2
	128	Val	Val	(+/-)-2-etilhexanóico	305,25	306,25	306,2
	129	Val	Val	Crotónico	247,17	248,17	
	130	Val	Val	Vinilacético	247,17	248,17	248,2
	131	Val	Val	trans-3-hexenóico	275,2	276,20	276,3
	132	Val	Val	2-etil-2-hexenóico	303,23	304,23	304,2
	133	Val	Val	p-tolúico	297,18	298,18	298,2
	134	Val	Val	p-anísico	313,18	314,18	314,2
	135	Val	Val	Trimetilacético	263,2	264,20	264,1
	136	Val	Val	terc-butilacético	277,22	278,22	278,2
	137	Val	Val	Ciclohexanocarboxílico	289,22	290,22	290,2
	138	Val	Val	Ciclohexilacético	303,23	304,23	304,3
	139	Val	Val	Diciclohexilacético	385,31	386,31	386,4
	140	Val	Val	Ciclohexanobutírico	331,26	332,26	332,3

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

	Grupo #	R ¹	R ²	R ³ (Acido)	P.mol (calc)	M+H (calc)	Pico principal único (P.mol.) encontrado
5	141	Val	Val	Cicloheptanocarboxílico	303,23	304,23	
10	142	Val	Val	Acético	221,15	222,15	222,2
	143	Val	Val	2-metilciclopropa- noboxílico	261,18	262,18	
15	144	Val	Val	Ciclobutanocarboxílico	261,18	262,18	262,2
	145	Val	Val	Ciclopentanocarboxílico	275,2	276,20	276,2
20	146	Val	Val	3-ciclopentilpropiónico	303,23	304,23	304,2
	147	Val	Val	2-furóico	273,15	274,15	
25	148	Val	Val	Ciclohexanopropiónico	317,25	318,25	318,3
	149	Val	Val	4-metil-1-ciclohexanocarboxílico	303,23	304,23	
30	150	Val	Val	4-terc-butilciclohexanocarboxílico	345,28	346,28	
	151	Val	Val	1-adamantanocarboxílico	355,26	356,26	
35	152	Val	Val	4-metilciclohexanocarboxílico	317,25	318,25	318,2
	153	Val	Val	2-hexanodienóico	273,18	274,18	
40	154	Val	Val	Tíglico	261,18	262,18	
	155	Val	Val	2-norbornanoacético	315,23	316,23	
	156	Val	Val	1-adamantanoacético	355,26	356,26	356,3
	157	Val	Val	2-etilbutírico	277,22	278,22	278,2
45	158	Val	Val	2-tiofenocarboxílico	351,09	352,09	

A continuación, se proporcionan los datos del producto de RMN para los compuestos individuales procedentes de cinco síntesis llevadas a cabo siguiendo la vía de reacción indicada anteriormente, para compuestos que corresponden en su estructura al compuesto 4b del Esquema 1. Dichos compuestos se les ha denominado como compuestos 4b¹⁻⁵.



Datos del producto

4b¹: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 6,85-7,27 (m, 10H), 5,25-5,35 (t, 1H), 3,75-3,85 (s, 2H), 3,4-3,6 (dd, 2H), 2,57 (s, 3H); HRMS(FAB) m/z 318,1590 encontrado [M+H]⁺, 318,1606 calculado para C₂₀H₂₀N₃O⁺.

65 4b²: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 4,85-4,95 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,25-1,26 (d, 3H), 0,89-0,90 (d, 3H); HRMS(FAB) m/z 193,1214 encontrado [M]⁺, 193,1215 calculado para C₁₀H₁₅N₃O.

ES 2 295 055 T3

4b³: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,15-7,41 (m, 5H), 4,8-5,0 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,27-1,28 (d, 3H), 0,90-0,92 (d, 3H); HRMS(FAB) m/z 269,1528 encontrado [M]⁺, 269,1528 calculado para C₁₆H₁₉N₃O.

4b⁴: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 5,64 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,85-1,90 (dd, 6H); HRMS(FAB) m/z 193,1207 encontrado [M]⁺, 193,1215 calculado para C₁₀H₁₅N₃O.

4b⁵: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 5,59-5,72 (m, 2H), 5,18-5,20 (d, 1H), 2,68-2,85 (m, 3H), 2,44 (d, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,0-1,1 (dd, 6H); LCMS(ES) m/z 208,1 encontrado [M+H]⁺, 208,14 calculado para C₁₁H₁₈N₃O⁺.

10

Compuesto	R ¹	R ²	R ³
4b ¹	bencilo	bencilo	metilo
4b ²	2-propilo	metilo	metilo
4b ³	2-propilo	bencilo	metilo
4b ⁴	metilo	2-propilo	metilo
4b ⁵	bencilo	bencilo	2-propilo

15

20

Ejemplo 2

25 *Inhibición de la unión del receptor mu de cerebro de rata por compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]-imidazol-2(3H)-ona*

La biblioteca de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]-imidazol-2(3H)-ona anteriormente preparada de compuestos individuales se rastreo para determinar la capacidad para inhibir la unión de [³H] [D-Ala², MePhe⁴, Gly⁵-ol]encefalina (DAMGO) la cual es sabido que se une específicamente al receptor opiáceo mu en homogenatos de cerebro de rata siguiendo procedimientos de la bibliografía. [Dooley y otros, *Science*, vol. 266, pág. 2019, (1994); patente de EE.UU. 5.763.193].

30

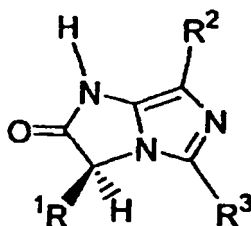
La preparación de membranas de cerebro de rata y el ensayo de unión del receptor se llevaron a cabo tal como ha sido descrito por Dooley y otros, *Life Sci.*, vol. 52, pág. 1509, (1993). Cada tubo en el ensayo de rastreo contenía 0,08 mg de mezcla del compuesto por mililitro, 0,5 ml de suspensión de membrana (0,1 mg de proteína), 7 nM de DAMGO marcada con ³H [actividad específica 36 Ci/mmol, obtenida del National Institute on Drug Abuse (NIDA) depositada en Chiron Mimotopes Peptide Systems (San Diego, CA)] y 50 ml de mezcla de péptido en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4). El volumen final fue de 0,65 ml. Los resultados de estos rastreos se muestran en la tabla, a continuación, en la que los grupos "R" son tal como se ha expuesto para el Ejemplo 1. Los resultados se indican como por ciento de inhibición de unión de DAMGO.

35

40

[3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]-imidazol-2(3H)-ona: Compuesto de inhibición de unión de [³H]DAMGO

45



50

55

	Grupo				Media	Sin NSB*	%	% de
	#	R ¹	R ²	R ³			unido	inhibición
60	3	Val	Val	Acido acético	974,05	666,05	70	30
	4	Leu	Val	Acido acético	980,1	672,10	70	30
	5	Ileu	Val	Acido acético	1052,8	744,80	78	22
65	11	Nle	Val	Acido acético	756,05	448,05	47	53
	12	Nva	Val	Acido acético	998,7	690,70	72	28

60

65

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

5	Grupo				Media	Sin NSB'	%	% de
	#	R ¹	R ²	R ³			unido	inhibición
	18	Ala	Val	Acido acético	989,15	681,15	71	29
10	19	Val	Val	Acido acético	1027,75	719,75	75	25
	20	Leu	Val	Acido acético	787,6	479,60	50	50
	21	Ileu	Val	Acido acético	833,5	525,50	55	45
15	27	Nle	Val	Acido acético	871,25	563,25	59	41
	28	Nva	Val	Acido acético	932,9	624,90	66	34
	29	Cha	Val	Acido acético	891,65	583,65	61	39
20	30	Phe	Val	Acido acético	929,9	621,90	65	30
	34	Val	Gly	Acido acético	956,4	648,40	68	32
25	35	Val	Val	Acido acético	753,5	445,50	47	53
	36	Val	Val	Acido acético	940,6	632,60	66	34
	37	Val	Leu	Acido acético	932,9	624,90	66	34
30	38	Val	Ileu	Acido acético	687,75	379,75	40	60
	39	Val	Ser	Acido acético				
	41	Val	Lys	Acido acético	858,1	550,10	58	42
35	42	Val	Arg	Acido acético	581,65	273,65	29	71
	44	Val	Nle	Acido acético	947,55	639,55	67	33
	45	Val	Nv	Acido acético	902,55	594,55	62	38
40	46	Val	Ch	Acido acético	881,4	573,40	60	40
	47	Val	Ph	Acido acético	897,8	589,80	62	38
45	48	Val	Tyr	Acido acético	728,50	420,50	44	56
	51	Val	Ala	Acido acético	902,75	594,75	62	38
	52	Val	Val	Acido acético	959,85	651,85	68	32
50	53	Val	Leu	Acido acético	988,95	680,95	71	29
	54	Val	Ileu	Acido acético	815,2	507,20	53	47
	59	Val	Met	Acido acético	874,75	566,75	59	41
55	60	Val	Nle	Acido acético	902,8	594,80	62	38
	61	Val	Nva	Acido acético	677,65	369,65	39	61
	62	Val	Cha	Acido acético	805	497,00	52	48
60	63	Val	Phe	Acido acético	854,35	546,35	57	43
	64	Val	Tyr	Acido acético	710,9	402,90	42	58

65

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

	Grupo						%	% de
	#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB*	unido	inhibición
5	67	Val	Val	Acido 1-fenil-1-ciclopropa-	830	522,00	55	45
10				nocarboxílico				
	68	Val	Val	Acido 2-fenilbutírico	935,45	627,45	66	34
	69	Val	Val	Acido 3-fenilbutírico	900,1	592,10	62	38
15	70	Val	Val	Acido m-tolilacético	954,15	646,15	68	32
	71	Val	Val	Acido 3-fluorofenilacético	853,7	545,70	57	43
20	72	Val	Val	Acido 3-bromofenilacético	563	255,00	27	73
	73	Val	Val	Acido (α,α,α-trifluoro-m-	967,25	659,25	69	31
				tolil)acético				
25	74	Val	Val	Acido p-tolilacético	858,65	550,65	58	42
	75	Val	Val	Acido 4-fluorfenilacético	758,2	450,20	47	53
	76	Val	Val	Acido 3-metoxifenilacético	854	546,00	57	43
30	77	Val	Val	Acido 4-bromofenilacético	682,95	374,95	39	61
	78	Val	Val	Acido 4-metoxifenilacético	775,2	467,20	49	51
	79	Val	Val	Acido 4-etoxifenilacético	929,1	621,10	65	35
35	81	Val	Val	Acido 3,4-diclorofenilacético	988,3	680,30	71	29
	82	Val	Val	Acido 3,5-bis-(trifluoro-	911,65	603,65	63	37
				metil)fenilacético				
40	84	Val	Val	Acido 4-bifenilacético	850,4	542,40	57	43
	87	Val	Val	Acido (3,4-dimetoxifenil)-	870,35	562,35	59	41
				acético				
45	88	Val	Val	Acido 3,4-(metilenodioxi)-				
				cinnámico				
50	107	Val	Val	Acido 4-bifenilcarboxílico	804,2	496,20	52	48
	110	Val	Val	Acido fenilacético	818,7	510,70	54	46
	113	Val	Val	Acido 4-fenilbutírico	716,3	408,30	43	57
55	121	Val	Val	Acido butírico	826,45	518,45	54	46
	122	Val	Val	Acido heptanóico	817,3	509,30	53	47
	123	Val	Val	Acido isobutírico	832,5	524,50	55	45
60	124	Val	Val	Acido (+/-)-2-metilbutírico	901,85	593,85	62	38
	125	Val	Val	Acido isovalérico	763,7	455,70	48	52
65	126	Val	Val	Acido 3-metilvalérico	918,7	610,70	64	36

(Continuación)

5	Grupo						%	% de
	#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB*	unido	inhibición
	127	Val	Val	Acido 4-metilvalérico	909,6	601,60	63	37
	128	Val	Val	Acido (+/-)-2-etilhexanóico	881,35	573,35	60	40
10	135	Val	Val	Acido trimetilacético	931,85	623,85	65	35
	136	Val	Val	Acido terc-butilacético	991	683,00	72	28
	137	Val	Val	Acido ciclohexanocar-	933,35	625,35	66	34
15				boxílico				
	138	Val	Val	Acido ciclohexilacético	877,8	569,80	60	40
	139	Val	Val	Acido dicitclohexilacético	928,85	620,85	65	35
20	140	Val	Val	Acido cicloheptanocar-	615,55	307,55	32	68
				boxílico				
	142	Val	Val	Acido acético	946,05	638,05	67	37
25	144	Val	Val	Acido ciclobutanocar-	867,3	559,30	59	41
				boxílico				
	145	Val	Val	Acido ciclopentanocar-	986,9	678,90	71	29
30				boxílico				
	146	Val	Val	Acido 3-ciclopentilpro-	945,85	637,85	67	37
				piónico				
35	148	Val	Val	Acido ciclohexanopro-	890,8	582,80	61	39
				piónico				
	152	Val	Val	Acido 4-metilciclohe-	770,1	462,10	48	52
40				xanoacético				
	155	Val	Val	Acido 2-norbornanoacético	918,35	610,35	64	36
	156	Val	Val	Acido 1-adamantanoacético	925,85	617,85	65	35
45	157	Val	Val	Acido 2-tiofenocaroxílico	930,35	622,35	65	35

*NSB = unión no específica

Ejemplo 3

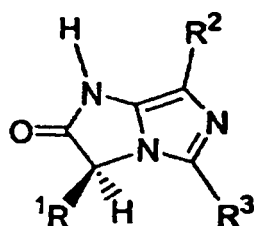
Inhibición de la unión del receptor kappa de cerebro de cobaya por compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]-imidazol-2(3H)-ona

La biblioteca anteriormente preparada de compuestos individuales se rastreo para determinar la capacidad para inhibir la unión del Compuesto U69.593 titrado, el cual es sabido que se une específicamente al receptor opiáceo kappa en homogenatos de cerebro de cobaya siguiendo procedimientos de la bibliografía. [Dooley y otros, *J. Biol. Chem.* vol. 273, (n° 30), págs. 18848-18856, (1998).

En resumen, los cortex y cerebellos de cobaya se homogeneizaron en 40 ml de Tampón A [Tris-HCl 50 mM, pH 7,4] a 4°C. Los homogenatos se centrifugaron [Beckman® J2-HC, 35.300 x g] durante 10 minutos. Los gránulos se resuspendieron tampón reciente y se incubaron a 37°C durante 40 minutos. Después de la incubación, las suspensiones se centrifugaron igual que anteriormente, los gránulos resultantes se resuspendieron en 100 volúmenes de tampón Tris, y las resuspensiones se combinaron. Las suspensiones de membranas se prepararon y usaron el mismo día. El contenido en proteína de los homogenatos brutos se determinó mediante el procedimiento de Bradford, *Anal. Biochem.*, vol. 72, págs. 248-252, (1976).

Cada tubo de ensayo contenía 0,5 ml de suspensión de membrana, 3 nm de Compuesto U69.593 tritiado [(5a,7a,8b)-(-)-N-metil-N-(7-(1-pirrolidinil)-1-oxa-spiro(4,5)dec-8-il)-bencenoacetamida; Lahti y otros, *European J. Pharmacol.*, vol. 109, págs. 281-284, (1985)] en un volumen total de 0,65 ml. Los tubos de ensayo se incubaron durante 2,5 horas a 25°C. A continuación, el ensayo se filtró a través de filtros GF-B sobre un recolector Tomec™ (Orange, CT). A continuación, los filtros se lavaron con 6 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. La radiactividad unida se contó sobre un Contador de centelleo líquido de placa beta Wallace™ (Piscataway, NJ). Se usó U50.488 no marcado [hidrato de (trans-(dl)-3,4-dicloro-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)-ciclohexil]-bencenoacetamida) metano sulfonato; Lahti y otros, *Life Sci.*, vol. 31, págs. 2257-xx, (1982) y Von Voightlander y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 224, pág. 7, (1983)] como un inhibidor de competencia para generar una curva patrón y determinar la unión no específica. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla, a continuación, en la que los grupos "R" son tal como se han expuesto para el Ejemplo 1.

[3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]-imidazol-2(3H)-ona: Compuesto de inhibición de unión de [³H] U69.593



Grupo	#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB	% unido	% de inhibición
	3	Val	Val	Acido acético	1468,8	561,80	54,228	45,772
	4	Leu	Val	Acido acético	1895,55	988,55	95,420	4,580
	5	Ileu	Val	Acido acético	1684,45	777,45	75,043	24,957
	11	Nle	Val	Acido acético	1736,15	829,15	80,034	19,996
	12	Nva	Val	Acido acético	1680,95	773,95	74,706	25,294
	18	Ala	Val	Acido acético	1818,85	911,85	88,016	11,984
	19	Val	Val	Acido acético	1783,25	876,25	84,580	15,420
	20	Leu	Val	Acido acético	1621,8	714,80	68,996	31,004
	21	Ileu	Val	Acido acético	1496,7	589,70	56,921	43,079
	27	Nle	Val	Acido acético	1734,3	827,30	79,855	20,145
	28	Nva	Val	Acido acético	1607,35	700,35	67,601	32,399
	29	Cha	Val	Acido acético	1821,55	914,55	88,277	11,723
	30	Phe	Val	Acido acético	1682,8	775,80	74,884	25,116
	34	Val	Gly	Acido acético	1726,65	819,65	79,117	20,883
	35	Val	Val	Acido acético	1711,9	804,90	77,693	22,307
	36	Val	Val	Acido acético	1787,35	880,35	84,976	15,024
	37	Val	Leu	Acido acético	1559,4	652,40	62,973	37,027
	38	Val	Ileu	Acido acético	1618,1	711,10	68,639	31,361
	39	Val	Ser	Acido acético	1723,65	816,65	78,827	21,173
	41	Val	Lys	Acido acético	1444,2	537,20	51,853	48,147
	42	Val	Arg	Acido acético	1406,35	499,35	48,200	51,800
	44	Val	Nle	Acido acético	2049,7	1142,70	110,299	-10,299
	45	Val	Nv	Acido acético	1790,45	883,45	85,275	14,725
	46	Val	Ch	Acido acético	2169	1262,00	121,815	-21,815
	47	Val	Ph	Acido acético	1989,3	1082,30	104,469	-4,469

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

	Grupo						%	% de
	#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB	unido	inhibición
5								
10	48	Val	Tyr	Acido acético	1784	877,00	84,653	15,347
	51	Val	Ala	Acido acético	1645,8	738,80	71,313	28,687
	52	Val	Val	Acido acético	1681,35	774,35	74,744	25,256
15	53	Val	Leu	Acido acético	2008,85	1101,85	106,356	-6,356
	54	Val	Ileu	Acido acético	1947,25	1040,25	100,410	-0,410
20	59	Val	Met	Acido acético	1724,95	817,95	78,953	21,047
	60	Val	Nle	Acido acético	1755,4	848,40	81,892	18,108
	61	Val	Nva	Acido acético	1433,75	526,75	50,845	49,155
25	62	Val	Cha	Acido acético	1776,3	869,30	83,909	16,091
	63	Val	Phe	Acido acético	1786,7	879,70	84,913	15,087
	64	Val	Tyr	Acido acético	1545,5	638,50	61,631	38,369
30	67	Val	Val	Acido 1-fenil-1-ciclopropa- nocarboxílico	1784,1	877,10	84,662	15,338
	68	Val	Val	Acido 2-fenilbutírico	2013,3	1106,30	106,786	-6,786
35	69	Val	Val	Acido 3-fenilbutírico	1602,75	695,75	67,157	32,843
	70	Val	Val	Acido m-tolilacético	2019,55	1112,55	107,389	-7,389
40	71	Val	Val	Acido 3-fluorofenilacético	1541,5	634,50	61,245	38,755
	72	Val	Val	Acido 3-bromofenilacético	1588,15	681,15	65,748	34,252
	73	Val	Val	Acido (α,α,α-trifluoro-m- tolil)acético	1717,2	810,20	78,205	21,795
45	74	Val	Val	Acido p-tolilacético	1407,25	500,25	48,287	51,713
	75	Val	Val	Acido 4-fluorfenilacético	1643,95	736,95	71,134	28,866
50	76	Val	Val	Acido 3-metoxifenilacético	1859,1	952,10	91,902	8,098
	77	Val	Val	Acido 4-bromofenilacético	1670,1	763,10	73,658	26,342
	78	Val	Val	Acido 4-metoxifenilacético	1812,05	905,05	87,360	12,640
55	79	Val	Val	Acido 4-etoxifenilacético	1842,9	935,90	90,338	9,662
	81	Val	Val	Acido 3,4-diclorofenilacético	1831,35	924,35	89,223	10,777
60	82	Val	Val	Acido 3,5-bis-(trifluoro- metil)fenilacético	1638,3	731,30	70,589	29,411
	84	Val	Val	Acido 4-bifenilacético	1628,3	721,30	69,624	30,376

65

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

Grupo							%	% de
#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB	unido	inhibición	
87	Val	Val	Acido (3,4-dimetoxifenil)- acético	1749,65	842,65	81,337	18,663	
88	Val	Val	Acido 3,4-(metilenodioxi)- cinnámico	1739,6	832,60	80,367	19,663	
107	Val	Val	Acido 4-bifenilcarboxílico	2089,6	1182,60	114,151	-14,151	
110	Val	Val	Acido fenilacético	1667,95	760,95	73,451	26,549	
113	Val	Val	Acido 4-fenilbutírico	1545,15	638,15	61,597	38,403	
121	Val	Val	Acido butírico	1533,45	626,45	60,468	39,532	
122	Val	Val	Acido heptanóico	1443,7	536,70	51,805	48,195	
123	Val	Val	Acido isobutírico	1498,8	591,80	57,124	42,879	
124	Val	Val	Acido (+/-)-2-metilbutírico	1555,85	648,85	62,638	37,370	
125	Val	Val	Acido isovalérico	1553,3	646,30	62,384	37,616	
126	Val	Val	Acido 3-metilvalérico	1666,5	759,50	73,311	26,689	
127	Val	Val	Acido 4-metilvalérico	1592,6	685,60	66,178	33,822	
128	Val	Val	Acido (+/-)-2-etilhexanóico	1503,35	596,35	57,563	42,427	
135	Val	Val	Acido trimetilacético	1623,6	716,60	69,170	30,830	
136	Val	Val	Acido terc-butilacético	1741,9	834,90	80,589	19,411	
137	Val	Val	Acido ciclohexanocar- boxílico	2249,85	1342,85	129,619	-29,619	
138	Val	Val	Acido ciclohexilacético	1639,3	732,30	70,685	29,315	
139	Val	Val	Acido dicitlohexilacético	1515,95	608,95	58,779	41,221	
140	Val	Val	Acido cicloheptanocar- boxílico	1424	517,00	49,903	50,097	
142	Val	Val	Acido acético	1728,8	821,80	79,324	20,676	
144	Val	Val	Acido ciclobutanocar- boxílico	1447,5	540,50	52,172	47,828	
145	Val	Val	Acido ciclopentanocar- boxílico	1544,15	637,15	61,501	38,499	
146	Val	Val	Acido 3-ciclopentilpro- piónico	1622,75	715,75	69,088	30,912	
148	Val	Val	Acido ciclohexanopro- piónico	1839,1	932,10	89,971	10,029	

ES 2 295 055 T3

(Continuación)

Grupo							%	% de
#	R ¹	R ²	R ³	Media	Sin NSB	unido	inhibición	
152	Val	Val	Acido 4-metilciclohe-	1515,1	608,10	58,697	41,303	
			xanoacético					
155	Val	Val	Acido 2-norbornanoacético	1622,25	715,25	69,040	30,960	
156	Val	Val	Acido 1-adamantanoacético	1723,4	816,40	78,803	21,197	
157	Val	Val	Acido 2-tiofenocaroxílico	1473,05	566,05	54,638	45,362	

Ejemplo 4

Preparación de bibliotecas de compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona

Se prepararon bibliotecas de compuestos de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona de manera análoga a la preparación de los compuestos individuales expuestos en el Ejemplo 1. Sin embargo, cuando se usó un único reactivo para proporcionar cada uno de los grupos R de los compuestos intermedios preparados en la síntesis de los compuestos individuales del Ejemplo 1, se usaron tanto reactivos como mezclas únicas de reactantes para proporcionar los grupos R¹, R² y R³ para los grupos de biblioteca diferentes de compuestos mezclados. Tal como se expone en los detalles tratados más adelante, se prepararon 33 grupos de bibliotecas en los cuales R¹ es una cadena lateral de aminoácido individual, con grupos separados conteniendo mezclas de 33 aminoácidos de cadenas laterales diferentes (R²) y 92 ácidos carboxílicos diferentes (R³).

Cuando se usaron reactantes individuales para proporcionar un grupo R particular, se siguieron los procedimientos del Ejemplo 1. Cuando se desearon mezclas de un grupo R particular, los aminoácidos protegidos o ácidos carboxílicos se proporcionaron mezclados. Las mezclas usadas para proporcionar los diversos grupos R se listan en la tabla, a continuación, listándose con las cantidades molares relativas de cada reactante.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 295 055 T3

TABLA 4

Mezclas de reactantes usados para preparar una biblioteca de compuesto mezclado de [3,5,7]-1H-imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ona

5

	Reactivo de Boc-amino- <u>ácidos R¹</u>	Rela- ción	Reactivo de Boc-amino- <u>ácidos R²</u>	Rela- ción	Reactivo <u>de ácido carboxílico R³</u>	Rela- ción
10	Boc-L-Ala	0,95	Boc-L-Ala	0,95	Acido 1-fenil-1-ciclopropano- carboxílico	1,00
15	Boc-L-Phe	0,81	Boc-L-Phe	0,81	Acido 2-fenilbutírico	1,20
	Boc-Gly	1,00	Boc-Gly	1,00	Acido 3-fenilbutírico	2,60
20	Boc-L-His (DNP)	0,85	Boc-L-His (DNP)	0,85	Acido m-tolilacético	1,80
	Boc-L-Ile	1,16	Boc-L-Ile	1,16	Acido 3-fluorofenilacético	0,84
25	Boc-L-Lys	1,05	Boc-L-Lys	1,05	Acido 3-bromofenilacético	0,61
	Boc-L-Leu	1,08	Boc-L-Leu	1,08	Acido (α,α,α-trifluoro-m-tolil)- acético	0,61
30	Boc-L-Met	0,89	Boc-L-Met	0,89	Acido p-tolilacético	1,36
	Boc-L-Arg (Tos)	1,42	Boc-L-Arg (Tos)	1,42	Acido 4-fluorofenilacético	1,04
35	Boc-L-Ser (Bzl)	1,30	Boc-L-Ser (Bzl)	1,30	Acido 3-metoxifenilacético	1,17
40	Boc-L-Thr (Bzl)	1,60	Boc-L-Thr (Bzl)	1,60	Acido 4-bromofenilacético	0,88
	Boc-L-Val	1,14	Boc-L-Val	1,14	Acido 4-metoxifenilacético	1,80
45	Boc-L-Trp (CHO)	0,89	Boc-L-Trp (CHO)	0,89	Acido 4-etoxifenilacético	1,40
	Boc-L-Tyr (BrZ)	1,26	Boc-L-Tyr (BrZ)	1,26	Acido 4-isobutil-α-metilfenil- acético	1,70
50	Boc-D-Ala	0,95	Boc-D-Ala	0,95	Acido 3,4-diclorofenilacético	0,81
55	Boc-D-Phe	0,95	Boc-D-Phe	0,95	Acido 3,5-bis-(trifluorometil)- fenilacético	0,50
	Boc-D-His (DNP)	0,85	Boc-D-His (DNP)	0,85	Acido 3-(3,4-dimetoxifenil)- propiónico	2,20
60	Boc-D-Ile	1,16	Boc-D-Ile	1,16	Acido 4-bifenilacético	1,40
	Boc-D-Lys	1,05	Boc-D-Lys	1,05	Acido α-metilcinnámico	1,95

65

ES 2 295 055 T3

TABLA 4 (continuación)

	Reactivo de Boc-amino- ácidos R ¹ (CBZ)	Rela- ción	Reactivo de Boc-amino- ácidos R ² (CBZ)	Rela- ción	Reactivo de ácido carboxílico R ³	Rela- ción
5						
10	Boc-D-Leu	1,08	Boc-D-Leu	1,08	Acido 2-(trifluorometil)cinnámico	1,03
	Boc-D-Met	0,89	Boc-D-Met	0,89	Acido (3,4-dimetoxifenil)acético	1,44
15	Boc-D-Arg (Tos)	1,42	Boc-D-Arg (Tos)	1,42	Acido 3,4-(metilenodioxi)fenil- acético	1,27
	Boc-D-Ser (Bzl)	1,30	Boc-D-Ser (Bzl)	1,30	Acido 2-metoxicinnámico	5,60
20	Boc-D-Thr (Bzl)	1,60	Boc-D-Thr (Bzl)	1,60	Acido 3,4-(metilenodioxi)cinná- mico	10,40
25	Boc-D-Val	1,14	Boc-D-Val	1,40	Acido 2-hidroxicinnámico	4,90
	Boc-D-Trp (CHO)	0,89	Boc-D-Trp (CHO)	0,89	Acido benzoico	1,28
30	Boc-D-Tyr (BrZ)	1,26	Boc-D-Tyr (BrZ)	1,26	Acido 4-clorocinnámico	2,95
35	Boc-L-Nor- valina	1,15	Boc-L-Nor- valina	1,15	Acido m-anísico	1,52
	Boc-D-Nor- valina	1,15	Boc-D-Nor- valina	1,15	Acido 4-isopropilbenzoico	3,00
40	Boc-L-Nor- leucina	1,15	Boc-L-Nor- leucina	1,15	Acido 4-vinilbenzoico	1,50
45	Boc-D-Nor- leucina	1,15	Boc-D-Nor- leucina	1,15	Acido 4-fluorobenzoico	1,22
50	Boc-L-ciclo- hexilalanina	1,50	Boc-L-ciclo- hexilalanina	1,50	Acido 4-bromobenzoico	1,22
55	Boc-D-ciclo- hexilalanina	1,50	Boc-D-ciclo- hexilalanina	1,50	Acido 3,4-dimetoxicinnámico	7,27
					Acido 4-hidroxibenzoico	7,61
					Acido trans-cinnámico	4,20
60					Acido 3,4-dimetilbenzoico	2,44
					Acido 3-fluoro-4-metilbenzoico	0,75
65					Acido 3-bromo-4-metilbenzoico	0,86

TABLA 4 (continuación)

	Reactivo de Boc-amino- ácidos R ¹	Rela- ción	Reactivo de Boc-amino- ácidos R ²	Rela- ción	Reactivo de ácido carboxílico R ³	Rela- ción
5						
10					Acido 3-yodo-4-metilbenzoico	0,84
					Acido 3,4-diclorobenzoico	0,39
					Acido 4-bifenilcarboxílico	5,10
15					Acido 3,4-difluorobenzoico	0,45
					Acido m-tolúico	1,60
					Acido fenilacético	1,00
20					Acido hidrocinnámico	2,50
					Acido 3-metoxi-4-metilbenzoico	2,10
					Acido 4-fenilbutírico	3,00
25					Acido 4-butilbenzoico	2,60
					Acido 3,5-dimetilbenzoico	1,94
30					Acido 3,5-bis-(trifluorometil)- benzoico	0,96
					Acido 3,4-dimetoxibenzoico	3,08
35					Acido 4-etil-4-bifenilcarboxílico	0,92
					Acido 3,4,5-trimetoxibenzoico	1,46
					Acido 3,4,5-trietoxibenzoico	2,37
40					Acido butírico	3,39
					Acido heptanóico	3,51
					Acido isobutírico	3,11
45					Acido (+/-)-2-metilbutírico	6,25
					Acido isovalérico	6,36
50					Acido 3-metilvalérico	5,06
					Acido 4-metilvalérico	3,32
					Acido (+/-)-2-etilhexanóico	*
55					Acido crotonico	5,26
					Acido vinilacético	1,30
					Acido trans-3-hexenóico	*
60					Acido 2-etil-2-hexenóico	11,63
					Acido p-tolúico	2,28
65					Acido p-anísico	5,38

TABLA 4 (continuación)

Reactivo de Boc-amino- ácidos R ¹	Rela- ción	Reactivo de Boc-amino- ácidos R ²	Rela- ción	Reactivo de ácido carboxílico R ³	Rela- ción
				Acido terc-butilacético	*
				Acido ciclohexanocarboxílico	3,51
				Acido ciclohexilacético	3,95
				Acido dicitlohexilacético	*
				Acido ciclohexanobutírico	3,33
				Acido cicloheptanocarboxílico	2,60
				Acido acético	2,65
				Acido 2-metilciclopropanocarboxílico	2,42
				Acido ciclobutanocarboxílico	2,77
				Acido ciclopentanocarboxílico	3,03
				Acido 3-ciclopentilpropiónico	3,71
				Acido 2-furóico	4,44
				Acido ciclohexanopropiónico	2,80
				Acido 4-metil-1-ciclohexanocarboxílico	5,92
				Acido 4-terc-butilciclohexanocarboxílico	6,64
				Acido 1-adamantanocarboxílico	*
				Acido 4-metilciclohexanoacético	4,79
				Acido 2,4-hexanodienóico	
				Acido tíglico	4,59
				Acido 2-norbornanoacético	5,45
				Acido 1-adamantanoacético	11,16
				Acido 2-etilbutírico	*
				Acido 3-tiofenocarboxílico	1,16

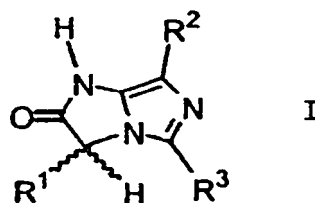
* = relación no determinada

Cada una de las patentes y artículos aquí citados se incorporan como referencias. El uso del artículo “un” o “uno” se da por supuesto que incluye uno o más.

La descripción y los ejemplos anteriores se entiende que son ilustrativos y no deben tomarse como limitativos. Son posibles otras variaciones aún dentro del alcance de las reivindicaciones, las cuales estarán fácilmente presentes por sí mismas para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura que corresponde a la mostrada en la Fórmula I, a continuación, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma:



en la que:

R¹ y R² están independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un hidrido, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo de C₃-C₇, y un grupo cicloalquilo sustituido de C₃-C₇.

R³ está seleccionado entre el grupo constituido por un hidrido, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, alqueno de C₂-C₁₀, alqueno sustituido de C₂-C₁₀, alquino de C₂-C₁₀, alquino sustituido de C₂-C₁₀, cicloalquilo sustituido de C₃-C₇, fenilo, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalqueno de C₇-C₁₆, fenilalqueno sustituido de C₇-C₁₆, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, α,α,α -trifluoro-m-xililo, p-xililo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-metoxibencilo, 4-etoxi-bencilo, 4-isobutil- α -metilbencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-bis-(trifluorometil)bencilo, 2-(3,4)-dimetoxifenil)etilo, 4-bifenilmetilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dihidroxibencilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-vinilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-bromo-4-metilfenilo, 3-yodo-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bifenilo, 3,4-difluorofenilo, m-tolilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 4-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-etil-4-bifenilo, 3,4,5-trietoxifenilo, p-tolilo, p-anisilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-furilo, 1-adamantilo, y un grupo 2-tiofeno,

los términos “alquilo sustituido de C₁-C₁₀”, “alqueno sustituido de C₂-C₁₀” y “alquino sustituido de C₂-C₁₀”, indican que el grupo alquilo de C₁-C₁₀ y los grupos alqueno y alquino de C₂-C₁₀ anteriores están sustituidos por uno o más halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, cicloalquilo de C₃-C₇, cicloalquilo sustituido de C₃-C₇, naftilo, naftilo sustituido, adamantilo, abietilo, tiofuranilo, indolilo, indolilo sustituido, amino, amino protegido, (monosustituido)amino, (monosustituido)amino protegido, (disustituido)amino, guanidino, (monosustituido)guanidino, (disustituido)guanidino, (trisustituido)guanidino, imidazolilo, pirrolidinilo, aciloxi de C₁-C₇, nitro, heterociclo, heterociclo sustituido, éster de alquilo de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carbamoilo, carbamoilo, carboxamida, carboxamida protegida, ciano, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, sulfhidrilo, alquiltio de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄, sulfonilo o grupos alcoxi de C₁-C₄,

el término “fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆” indica un grupo fenilalquilo de C₇-C₁₆ sustituido sobre la porción alquilo de C₁-C₁₀ con uno o más grupos seleccionados entre el grupo constituido por un grupo halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ceto, fenil cetil cíclico de C₂-C₃, amino, amino protegido, aciloxi de C₁-C₇, nitro, carboxi, carboxi protegido, carbamoilo, carbamoilo, ciano, N-(metilsulfo-nilamino) o alcoxi de C₁-C₄, cuya porción de grupo fenilo puede estar sustituida con 1 ó 2 grupos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, amino, (monosustituido)amino, (disustituido)amino, un grupo N-(metil-sulfonilamino), o un grupo fenilo, el cual está a su vez sustituido o no sustituido,

el término “fenilo sustituido” indica un grupo fenilo sustituido en una o más posiciones con restos seleccionados entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, anilino protegido, (monosustituido)amino, (monosustituido)amino protegido, (disustituido)amino, trifluorometilo, N-(metilsulfonilamino), o fenilo, el cual está a su vez sustituido o no sustituido,

el término “cicloalquilo sustituido de C₃-C₇” indica un anillo cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, amino, o amino protegido,

el término “fenilalqueno sustituido de C₇-C₁₆” indica un grupo arilalqueno de C₇-C₁₆ sustituido sobre la porción alqueno de C₁-C₁₀ por uno o más de los grupos sustituyentes especificados anteriormente en relación con fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆,

ES 2 295 055 T3

el término “(monosustituido)amino” se refiere a un grupo amino con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por fenilo, fenilo sustituido, alquilo de C₁-C₁₀, y arilalquilo de C₇-C₁₆,

5 el término “(disustituido)amino” se refiere a grupos amino con dos sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados entre el grupo constituido por fenilo, fenilo sustituido, alquilo de C₁-C₁₀, y arilalquilo de C₇-C₁₆,

10 los términos “(monosustituido)guanidino”, “(disustituido)guanidino” y “(trisustituido)guanidino” indican que un grupo guanidino está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, respectivamente, cuyos sustituyentes pueden ser cualquiera de los definidos anteriormente en relación con (monosustituido)amino y (disustituido)amino y, cuando está presente más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes,

15 el término “naftilo sustituido” indica un grupo naftilo sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, (monosustituido)amino, (monosustituido)amino protegido, (disustituido)amino, trifluorometilo, o un grupo N-(metilsulfonilamino),

20 el término “indolilo sustituido” indica un grupo indolilo sustituido, o bien en el nitrógeno o bien en el carbono, o en ambos, con uno o más restos seleccionados entre el grupo constituido por un halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₁₀, alquilo sustituido de C₁-C₁₀, alquienilo de C₁-C₁₀, fenilalquilo de C₇-C₁₆, fenilalquilo sustituido de C₇-C₁₆, alcoxi de C₁-C₄, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, amino, amino protegido, amino monosustituido, o un grupo amino disustituido, y

25 el término “heterociclo sustituido” indica un anillo de 5 miembros o 6 miembros que tiene 1 hasta 4 heteroátomos, sustituido por cualquiera de los sustituyentes especificados anteriormente en relación con fenilo sustituido o naftilo sustituido.

30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R² están independientemente seleccionados entre el grupo constituido por un hidrilo, metilo, bencilo, 2-butilo, aminobutilo, N,N-dimetilaminobutilo, N-metilaminobutilo, N-metil-N-bencilaminobutilo, 2-metilpropilo, metilsulfonietilo, metiltioetilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dimetilaminopropilo, N,N,N'-trimetilguanidinopropilo, N,N',N'-tri-bencilguanidinopropilo, N,N-dibencilguanidinopropilo, N-metil-guanidinopropilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-propilo, N-metil-3-indolilmetilo, 4-metoxibencilo, 4-hidroxibencilo, propilo, butilo, ciclohexilmetilo, fenilo, 2-naftil-metilo, y un sustituyente 4-imidazolilmetilo.

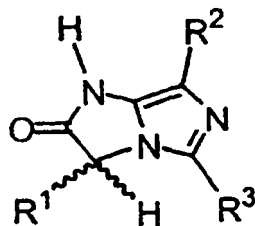
35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ está seleccionado entre el grupo constituido por un 1-fenil-1-ciclopropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fluorobencilo, 3-bromobencilo, α,α,α -trifluoro-m-xililo, p-xililo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 4-bromobencilo, 4-metoxibencilo, 4-etoxibencilo, 4-isobutil- α -metilbencilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilo, 2-(3,4)-dimetoxifenil-etilo, 4-bifenilmetilo, β -metilestirilo, 2-(trifluorometil)estirilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4-dihidroxibencilo, 2-metoxiestirilo, 3,4-dihidroxiestirilo, 2-hidroxiestirilo, fenilo, 4-cloroestirilo, 3-metoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-vinilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromo-fenilo, 3,4-dimetoxiestirilo, 4-hidroxifenilo, trans-estirilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-bromo-4-metilfenilo, 3-yodo-4-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-bi-fenilo, 3,4-difluorofenilo, m-tolilo, bencilo, feniletilo, 3-metoxi-4-metilfenilo, 3-fenil-propilo, 4-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-etil-4-bifenilo, 3,4,5-trietoxifenilo, propilo, hexilo, isopropilo, 2-butilo, isobutilo, 2-pentilo, isovalerilo, 3-heptilo, 1-propenilo, 2-propenilo, trans-2-pentenilo, 1-etil-1-pentenilo, p-tolilo, p-anisilo, t-butilo, neopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, diciclohexilmetilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilo, metilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, 2-furilo, ciclohexiletilo, 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 1-adamantilo, 4-metilciclohexilmetilo, 1,3-pentadienilo, 2-buten-2-ilo, 2-norbornanometilo, 1-adamantanometilo, 3-pentilo, y un sustituyente 2-tiofeno.

40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustituyente R¹ es una cadena lateral procedente de un aminoácido seleccionado entre el grupo constituido por Ala, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Arg, Nva, Ser, Thr, Val, Tyr, Tyr, Nle, Cha, ala, phe, his, ile, lys, leu, met, arg, ser, thr, val, trp, tyr, nle, nva, y cha, en el que todos los aminoácidos escritos en letras minúsculas son D-aminoácidos.

45 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sustituyente R² es una cadena lateral procedente de un aminoácido seleccionado entre el grupo constituido por Ala, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Arg, Nva, Ser, Thr, Val, Tyr, Tyr, Me, Cha, ala, phe, his, ile, lys, leu, met, arg, ser, thr, val, trp, tyr, nle, nva, y cha, en el que todos los aminoácidos escritos en letras minúsculas son D-aminoácidos.

65

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura que corresponde a la mostrada en la fórmula a continuación, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.



en la que:

R¹ y R² están independientemente seleccionados entre bencilo, metilo o 2-propilo y R³ es metilo o 2-propilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R³ es metilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ y R² son bencilo y R³ es 2-propilo.