



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 185**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/404** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 233/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01992570 .0**

86 Fecha de presentación : **24.10.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1392291**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54

Título: **Inhibidores de tripeptidil peptidasa.**

30

Prioridad: **30.10.2000 US 244223 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73

Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**Patent Department Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72

Inventor/es: **Breslin, Henry Joseph;**  
**De Winter, Hans Louis Jos y**  
**Kukla, Michael, Joseph**

74

Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

**ES 2 287 185 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

Inhibidores de tripeptidil peptidasa.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de una tripeptidil peptidasa de membrana responsable de la inactivación de neuropéptidos endógenos tales como las colecistoquininas (CCKs). Además, la invención se refiere a métodos para preparar tales compuestos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos así como también a la utilización de un medicamento de dichos compuestos.

10 Las colecistoquininas (CCKs) son una familia de péptidos hormonales y neuronales que ejercen efectos biológicos pleótopos en el intestino y en el cerebro. Las acciones de CCK están mediadas por los receptores CCK<sub>A</sub> y CCK<sub>B</sub>. Se sabe que CCK presenta una función fisiológica en el control de la ingesta de alimento, que es mejorada por medio de los agonistas CCK<sub>A</sub> (Smith G.P. y col., *J. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 713, 236-241 (1994)), y en el control de la ansiedad, que es disminuido por medio de los antagonistas CCK<sub>B</sub> (Woodruff G. y col., *Rev. Pharmac.*, 31, 469-501 (1991)).

15 La tripeptidil peptidasa II (TPP II) es una peptidasa inactivadora de CCK. TPP II se encuentra en las neuronas que responden a la colecistoquinina así como también en las células no-neuronales. TPP II es considerada como una neuropeptidasa responsable de la inactivación de CCK-8 (Rose C. y col., *Nature*, 380, 403-409, (1996)).

20 TPP II puede estar implicada en la inactivación de CCK-8 en el tracto gastrointestinal. La CCK exógena reduce la ingesta de alimento y provoca otros efectos concomitantes de saciación ligados al comportamiento. La ingesta de alimento es aumentada por medio de la administración sistémica de agonistas de receptor de CCK<sub>A</sub> (Smith G.P., y col., *J. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 713, 236-241 (1994)). La CCK endógena que controla la ingesta de alimento parece ser de origen neuronal más que de origen hormonal y actúa sobre los receptores de CCK<sub>A</sub> periféricos en las fibras aferentes vagales (Smith G.P. y col., *Am. J. Physiol.*, 249, R638-R641 (1985)).

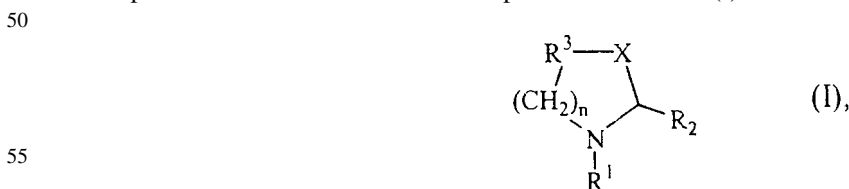
25 Los inhibidores de TPP II son herramientas útiles para investigar las funciones de las neuronas CCK y pueden fármacos útiles para el tratamiento de trastornos tales como sobre-alimentación, obesidad, problemas de motilidad gastrointestinal y síndromes psicóticos.

30 El documento WO 96/35805, publicado el 14 de noviembre de 1996, describe inhibidores de una tripeptidil peptidasa de membrana responsable de la inactivación de neuropéptidos endógenos útiles en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y mentales. El documento WO-99/33801, publicado el 8 de julio de 1999, describe compuestos que inhiben la tripeptidil peptidasa (TPP II) que inactiva CCK útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación, obesidad, síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados.

35 El documento FR-2.735.776 describe derivados de 2-(1H-imidazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol como antagonistas del adrenoceptor- $\alpha 2$  útiles para el tratamiento de la diabetes, obesidad, hipotensión, oclusión intestinal post-operatoria y asma. El documento WO-99/55679 describe aminas aromáticas de tetrahidroisoquinolina que funcionan como ligandos receptores de melanocortina y como agentes para el control de los procesos fisiológicos controlados por citocina. El documento US-5.610.144 describe 2-aril-3-(ureidoacetil)tiiazolidin-4-carboxilatos y análogos como ligandos del receptor gastrina y del receptor CCK y por tanto útiles en el tratamiento o la prevención de psicosis de trastornos de ansiedad, de enfermedad de Parkinson, de discinesia tardía, de síndrome de colon irritable, pancreatitis aguda, úlceras, trastornos de motilidad intestinal, determinados tumores sensibles a CCK y como regulador del apetito.

45 Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos en la técnica citada en la naturaleza del sustituyente R<sup>2</sup>.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



una de sus formas estereoquímicamente isoméricas o una de sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, en la que

60 n es un número entero 0 ó 1;

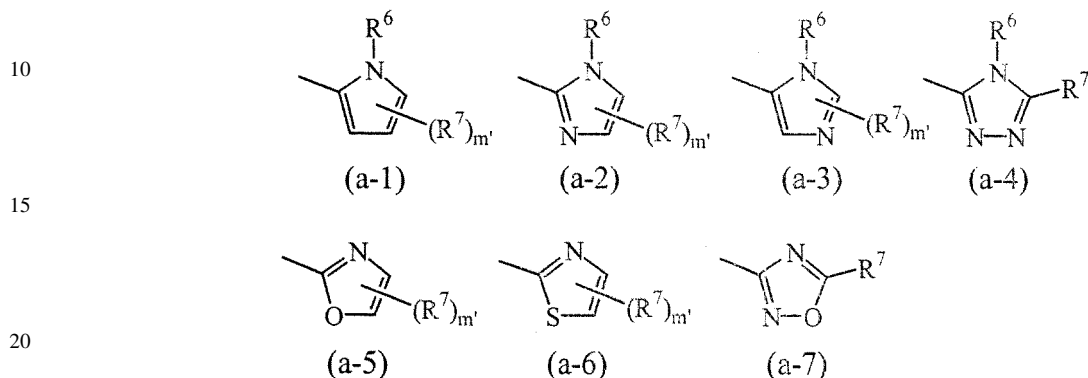
X representa O; ó -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>- en la que m es un número entero 1 ó 2; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

65 R<sup>1</sup> es alquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido con hidroxilo; alquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo; aminoalquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo en el que el grupo alquilo-C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con cicloalquilo-C<sub>3-6</sub>; mono y di(alquilo-C<sub>1-4</sub>)

## ES 2 287 185 T3

aminoalquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo; aminocarbonilo sustituido con arilo; alquil-C<sub>1-6</sub>-carboniloxialquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil-C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilaminoalquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo-C<sub>1-4</sub>; un resto de aminoácido enlazado a través del grupo carbonilo; alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido con amino; o arilcarbonilo.

5      R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 miembros que se escoge entre



25      en la que

        m' es un número entero de 1 a 2;

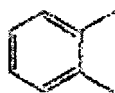
        R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>;

30      R<sup>7</sup> es de forma independiente uno de otro halo; amino; hidroxil; trifluorometilo; alquilo-C<sub>1-6</sub>; alquilo-C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxil, hidroxycarbonilo, alquil-C<sub>1-4</sub>-oxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquil-C<sub>1-4</sub>)aminocarbonilo, amino o mono- o di(alquil-C<sub>1-4</sub>)amino; fenilo; aminocarbonilo; hidroxycarbonilo; alquil-C<sub>1-4</sub>-oxicarbonilo; alquil-C<sub>1-4</sub>-carbonilo; o alquil-C<sub>1-4</sub>-oxicarbonilalquil-C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo;

35      o R<sup>2</sup> es bencimidazol o bencimidazol sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, trifluorometilo, alquilo-C<sub>1-4</sub>, hidroxil, hidroxycarbonilo o alquil-C<sub>1-4</sub>-oxicarbonilo;

        R<sup>3</sup> es un radical bivalente de fórmula

40



45

(b-1)

50      en la que dicho (b-1) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, hidroxil, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, hidroxil, ciano, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, nitro, ciano y trifluorometilo;

55      arilo es fenilo, o fenilo sustituido con amino, nitro o hidroxycarbonilo.

        La expresión "restos de aminoácido" según se emplea en la presente memoria son radicales de aminoácido de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, prolina, fenilalanina, triptófano, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ésteres de ácido aspártico, ácido glutámico, ésteres de ácido glutámico, lisina, arginina e histidina que se encuentran enlazados por medio de su grupo carbonilo al átomo de nitrógeno del resto de la molécula y que, de manera general, pueden representarse mediante "R-CH(NH<sub>2</sub>)-CO-".

60      Según se emplea en las definiciones anteriores, halo se refiere genéricamente a fluoro, cloro, bromo y yodo; alquil-C<sub>1-4</sub> define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo-C<sub>1-6</sub> significa que incluye alquil-C<sub>1-4</sub> y sus homólogos que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares; cicloalquilo-C<sub>3-6</sub> se refiere genéricamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; alquilo-C<sub>3-6</sub> define radicales de hidrocarburos insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 3 a

## ES 2 287 185 T3

6 átomos de carbono, tales como propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo; alcanodiilo- $C_{1-2}$  define metileno o 1,2-etanodiilo; alcanodiilo- $C_{1-5}$  define radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo y sus isómeros ramificados; alcanodiilo- $C_{1-6}$  incluye alcanodiilo- $C_{1-5}$  y sus homólogos que tienen 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 1,6-hexanodiilo y similares. El término "CO" se refiere a un grupo carbonilo.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" según se emplea anteriormente define todas las posibles formas isoméricas que pueden tener los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas isoméricas posibles desde el punto de vista estereoquímico, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustituyentes sobre los radicales saturados (parcialmente) cíclicos bivalentes pueden tener bien la configuración cis- o bien la configuración trans-. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) queden incluidas dentro del alcance de esta invención.

La adición de sales farmacéuticamente aceptables como se ha mencionado anteriormente incluye sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente y comprenden las formas de sales de adición ácidas no tóxicas activas terapéuticamente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. De manera conveniente, las sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente pueden obtenerse mediante el tratamiento de la forma básica con dicho ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

Cuando los compuestos de la invención transportan un resto ácido, son posibles sales apropiadas de adición básicas aceptables farmacéuticamente, que incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio y de potasio; sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales de adición básicas formadas con ligandos orgánicos apropiados, por ejemplo, sales de amonio primario, secundario, terciario o cuaternario, tales como morfolinilo, tert-butilamino y similares.

De manera inversa, dichas formas salinas pueden convertirse, mediante tratamiento con la base apropiada, en la forma básica libre.

La expresión sal de adición según se emplea anteriormente también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I) así como también sus sales son capaces de formar. Tales solvatos son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Compuestos interesantes son los compuestos de fórmula (I), en los que aplican una o más de las siguientes restricciones:

n es 0;

$R^3$  es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi;

X representa  $-CH_2-$  ó  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^2$  es un radical de fórmula (a-2) en el que  $R^6$  es hidrógeno;

$R^2$  es un radical de fórmula (a-2), (a-4), (a-6) ó (a-7);

$R^2$  es bencimidazol opcionalmente sustituido con metilo, hidroxilo, halo, trifluorometilo, metiloxycarbonilo o hidroxycarbonilo;

$R^1$  es alquil- $C_{1-6}$ -carbonilo, aminoalquil- $C_{1-6}$ -carbonilo o un aminoácido.

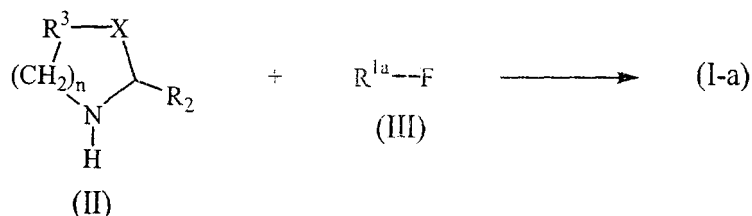
Compuestos particulares son los compuestos de fórmula (I), en los que n es 0 y  $R^3$  es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi.

Compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que n es 0,  $R^3$  es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi, y X representa  $-CH_2-$ .

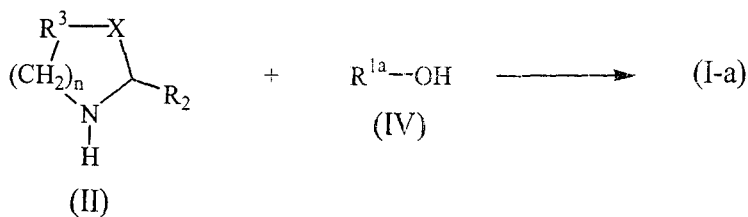
Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que n es 0,  $R^3$  es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi, y X representa  $-CH_2CH_2-$ .

Aún otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$  es alquil- $C_{1-6}$ -carbonilo, aminoalquil- $C_{1-6}$ -carbonilo o un aminoácido.

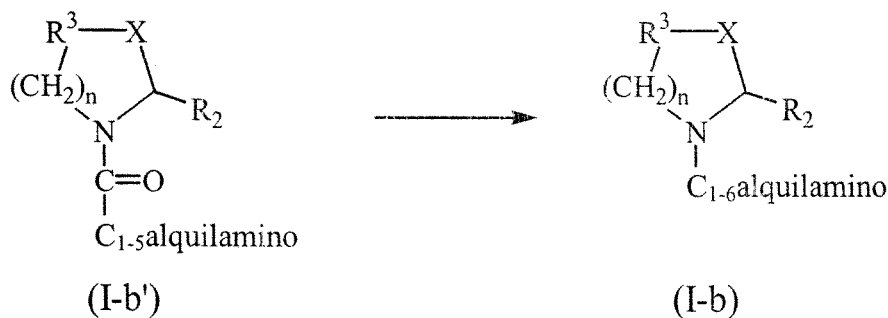
Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1a</sup> representa todos los sustituyentes R<sup>1</sup> diferentes de alquilo-C<sub>1-4</sub> sustituido con amino, pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III) en presencia de 4-metil-morfolina, en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo. La agitación puede mejorar la velocidad de reacción. La reacción puede llevarse a cabo, de manera conveniente, a una temperatura que varía entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en un autoclave a presión elevada. De manera opcional, dicha reacción es seguida por una etapa de hidrólisis ácida para retirar los grupos protectores lábiles ácidos, tales como *tert*-butiloxicarbonilo.



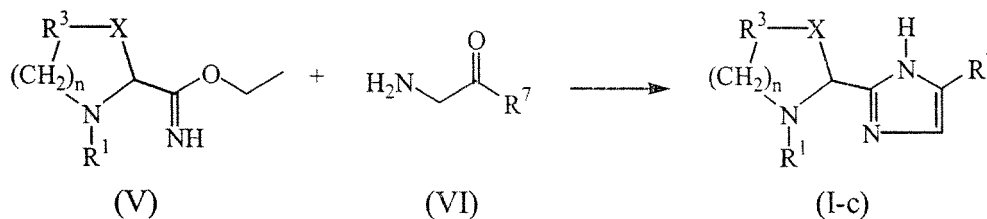
20 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (I-a) también pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de activación apropiado, tal como, por ejemplo cloroforniato de isobutilo, en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base apropiada tal como, por ejemplo, trietilamina. De manera opcional, dicha reacción es seguida por una etapa de hidrólisis ácida para retirar los grupos protectores lábiles ácidos, tales como *tert*-butiloxicarbonilo.



35 Los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido con amino, pueden prepararse de forma conveniente sometiendo a los correspondientes compuestos de partida (I-b') en la que R<sup>1</sup> representa aminoalquil-C<sub>1-5</sub>-carbonilo a una reacción de reducción apropiada. Reacciones de reducción apropiadas pueden ser, por ejemplo, el tratamiento con un complejo de borano-tetrahidrofurano.



55 Los compuestos de fórmula (I-c), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa un radical (a-2) en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> está localizado en la posición 3 del resto imidazol, pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (VI) en presencia de acetato de potasio en un disolvente apropiado tal como metanol.



## ES 2 287 185 T3

Los compuestos de fórmula (I) pueden además prepararse por conversión de los compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

5 Los materiales de partida y algunos de los intermedios, tales como por ejemplo los intermedios de fórmula (III), (IV) y (VI) son compuestos conocidos y se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios pueden tener uno o más centros estereogénicos en su estructura, presentar una configuración R o S, tal como, por ejemplo el átomo de carbono que soporta el sustituyente R<sup>2</sup>.

15 En las siguientes convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en un molécula, se asigna un descriptor R ó S (basado en la regla de secuencia Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos [R\*, R\*] ó [R\*, S\*], en los que R\* está siempre especificado como el centro de referencia y [R\*, R\*] indica centros con la misma quiralidad y [R\*, S\*] indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral de numeración más baja de la molécula presenta una configuración S y el segundo centro es R, el esterodescriptor se especificaría como S-[R\*, S\*].

20 Los compuestos de fórmula (I), preparados según los procesos descritos anteriormente, pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unas de otras siguiendo los siguientes procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas salinas diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral apropiado. Posteriormente, dichas formas salinas diastereoméricas se separan, por ejemplo, mediante cristalización fraccional o selectiva y los enantiómeros se liberan a partir de ellas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida empleando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente puras también pueden proceder de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetiza mediante métodos de preparación estereoespecíficos. De manera ventajosa, estos métodos emplean materiales de partida puros desde el punto de vista enantiomérico.

30 Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoisoméricas son inhibidores de una tripeptidil peptidasa de la membrana responsable de la inactivación de neuropéptidos endógenos tales como las colecistoquininas (CCKs), como queda evidenciado en el ejemplo farmacológico C-1.

40 A la vista de sus propiedades inhibitoras TPP II, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones o trastornos asociados con la actividad de TPP II tales como, por ejemplo trastornos alimenticios, obesidad, síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados.

45 A la vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), la presente invención también proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, (generalmente denominados pacientes en la presente memoria) que padecen trastornos alimenticios, obesidad, síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados. Por consiguiente, se proporciona un método de tratamiento para inhibir la actividad de TPP II y/o aliviar a los pacientes que sufren de afecciones, tales como, por ejemplo, trastornos alimenticios, obesidad, síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados.

50 Además, se proporciona la utilización del compuesto de fórmula (I) como medicamento que actúa como inhibidor de la tripeptidil peptidasa que inactiva CCK (TPP II) y/o para el tratamiento de trastornos alimenticios, especialmente obesidad y/o para el tratamiento de síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). También se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de TPP II y/o para tratar trastornos alimenticios, obesidad, síndromes psicóticos y trastornos psiquiátricos asociados. Se prevé un tratamiento tanto profiláctico como terapéutico.

55 Se piensa que algunos de los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos (153) a (181), pueden también presentar actividad opioidea tal como actividad delta-opioidea ( $\delta$ ), mu-opioidea ( $\mu$ ) y/o kappa-opioidea ( $\kappa$ ). La actividad opioidea puede medirse empleando los ensayos descritos en los ejemplos farmacológicos C.2. y C.3.

60 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto en particular, en forma de sal de adición básica o ácida, como principio activo, en mezcla estrecha con un vehículo aceptable farmacéuticamente, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. De manera deseable, estas composiciones farmacéuticas se encuentran en forma de dosificación unitaria apropiada, preferiblemente, para administración oral, rectal o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar la composición en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico usual, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, pastillas, cáps-

## ES 2 287 185 T3

sulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprende agua esterilizada, en al menos en gran medida, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para coadyuvar la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el vehículo comprende una disolución salina, una disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de mejora de la penetración y/o un agente humectante apropiado, opcionalmente combinado con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan un efecto nocivo importante sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden resultar de ayuda para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias formas, por ejemplo, vía transdérmica, en forma de moteado o como pomada. Debido a su mejorada solubilidad en agua con respecto a la forma básica correspondiente, las sales de adición ácidas de (I) resultan obviamente más apropiadas en la preparación de las composiciones acuosas.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación según se emplea en la parte descriptiva y en las reivindicaciones de la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas en forma de dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad pre-determinada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados y revestidos), cápsulas, pastillas, sobrecitos de polvo, disoluciones inyectables o suspensiones, unidades de volumen equivalentes a una cucharilla de café, unidades de volumen equivalentes a una cuchara y similares y sus segregados múltiples.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos (formas tanto únicamente hinchables como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pre-gelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glucolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden estar revestidos por métodos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como producto seco para constitución previa utilización, con agua u otro vehículo apropiado. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con aditivos aceptables farmacéuticamente tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o robinina); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Preferiblemente, edulcorantes aceptables farmacéuticamente comprenden al menos un edulcorante intenso tal como sacarina, sacarina de sodio o de calcio, aspartamo, acesulfamo, ciclamato de potasio, de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monelina, esteviosido o sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1'6'-trideoxigalactosacarosa), preferiblemente sacarina, sacarina de sodio o de calcio, y opcionalmente un edulcorante homogéneo tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalta, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel.

De manera conveniente, se emplean edulcorantes intensos en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de sacarina de sodio, la concentración puede variar de 0,04% a 0,1% (peso/volumen), basado en el volumen total de la formulación final, y preferiblemente es de alrededor de 0,06% en las formulaciones de baja dosificación y de alrededor de 0,08% en las de alta dosificación. El edulcorante homogéneo puede ser usado, de manera eficaz, en cantidades mayores que varían de alrededor de 10% a alrededor de 35%, preferiblemente de alrededor de 10% a 15% (peso/volumen).

Preferiblemente, los aromas aceptables farmacéuticamente que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son aromas de frutas tales como cereza, frambuesa, grosella negra o aroma de fresa. La combinación de dos aromas puede dar lugar a resultados muy buenos. En las formulaciones de alta dosificación pueden ser necesarios aromas más fuertes tales como aroma de chocolate y caramelo, aroma de menta fresca, aroma de fantasía y aromas fuertes similares aceptables farmacéuticamente. Cada aroma puede estar presente en la composición final en una concentración que varía de 0,05% a 1% (peso/volumen). De manera ventajosa, se usan combinaciones de dichos aromas fuertes. Preferiblemente, se usa un aroma que no experimenta cambio o pérdida de sabor y color bajo las condiciones ácidas de la formulación.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en forma de preparaciones de depósito. Tales formulaciones de actuación larga pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta forma, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos apropiados (por ejemplo en forma de emulsión en un aceite aceptable) o como resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo como sal poco soluble.

## ES 2 287 185 T3

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, convenientemente intravenosa, inyección intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección embolada o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonicidad, de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. De manera alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo apropiado antes de ser utilizado, por ejemplo, agua esterilizada libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencional tales como grasa de coco y otros glicéridos.

Pueden usarse los compuestos de la invención para administración intranasal, por ejemplo, como pulverizador líquido, como polvo o en forma de gotas.

### Parte experimental

En los procedimientos descritos a continuación se usaron las siguientes abreviaturas: "ACN" indica acetonitrilo; "THF" indica tetrahidrofurano; "DCM" indica diclorometano; y "MIK" indica metil isobutil cetona.

Para algunas sustancias químicas, se usó la fórmula química, por ejemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para diclorometano,  $\text{CH}_3\text{OH}$  para metanol,  $\text{NH}_3$  para amoníaco,  $\text{HCl}$  para ácido clorhídrico,  $\text{NaOH}$  para hidróxido de sodio,  $\text{NaHCO}_3$  para hidrogenocarbonato de sodio, y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  para carbonato de sodio.

En esos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló primero se designa como "A" y la segunda como "B", sin más referencia a la configuración estereoquímica actual.

Se llevó a cabo cromatografía de líquidos de preparación en una unidad de HPLC de semi-preparación empleando una columna YMC ODS-A (30 x 100 mm, 5 micrómetros, temperatura: ambiente, caudal: 35 mL/min, fase móvil: a) acetonitrilo/agua 10/90 con ácido trifluoroacético al 0,1%, b) acetonitrilo/agua 90/10 con ácido trifluoroacético al 0,1%, gradiente: gradiente lineal de A a B durante 9 minutos, detección UV a 254 nm.

### Preparación de los intermedios

#### Ejemplo A.1

Se suspendió 2,3-dihidroxi-1H-indol-2-carboxamida (0,030 moles) en triclorometano (400 ml). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (0,045 moles). Se añadió cloruro de acetilo (0,045 moles) durante 2 minutos. Transcurridos 30 minutos, TLC mostró que la reacción era incompleta. Manteniendo el matraz aún frío, se añadió más trietilamina (6,26 ml), seguido 15 minutos después de más cloruro de acetilo (3,21 ml). TLC mostró que la reacción era todavía incompleta. Se continuó la reacción para permitir la agitación, se enfrió a 0°C, y se añadió más trietilamina (6,26 ml). Durante 2 minutos, se añadió más cloruro de acetilo puro (3,21 ml). TLC mostró que la reacción se había completado al 80% transcurridos 60 minutos, y que no progresaba más transcurridos 30 minutos más. Se añadió una tercera parte de cloruro de acetilo y de trietilamina. Tras otros 15 minutos, se añadió agua enfriada con hielo (200 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, se filtró, y se enjuagó con agua (3 x 100 ml) y triclorometano (2 x 75 ml). Se dejó que la muestra se secase durante la noche, dando lugar a 4,71 g de (S)-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 1, p.f. > 260°C).

Se suspendió el intermedio (1) (0,02022 moles) en DCM (175 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió trietilamina (0,06066 moles) pura. Se añadió gota a gota, durante 20 minutos, cloruro de tricloroacetilo (0,03033 moles) en DCM (20 ml). Transcurridas 2 horas, se añadió agua helada (200 ml), se separaron las fases y se sometió a re-extracción la fase orgánica con HCl 3 N y a continuación con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la fase orgánica, se filtró, se eliminaron las impurezas para dar lugar a 4,61 g de sólido de color marrón. El sólido se trituró con dietiléter enfriado en hielo (30 ml), se filtró, y se enjuagó con dietiléter enfriado en hielo (dos veces), dando lugar a 3,12 g (83%) de (S)-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo (intermedio 2, p.f. 134-135°C).

Se suspendió el intermedio (2) (0,0151 moles) en dietiléter (200 ml). Se añadió etanol (0,0214 moles) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se burbujeó HCl (gas) durante 45 minutos. Se retiró la mezcla del baño de hielo y se agitó. Transcurridos 20 minutos, se recogió un residuo sobre las paredes. Se rascaron las paredes y se produjo la precipitación de un sólido de color blanco. Transcurrida 1 hora, la muestra se filtró, se enjuagó con dietiléter, se secó rápidamente al aire, dando lugar a 3,99 g de monohidrocloreto de (S)-etil-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboximidato (intermedio 3).

Por analogía, se preparó monohidrocloreto de etil-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboximidato (intermedio 6) partiendo de 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo.

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo A.2

Se disolvió ácido 5-cloro-2,3-dihidroxi-1H-indol-2-carboxílico, éster metílico (0,00761 moles) en metanol (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se burbujó  $\text{NH}_3$  durante 10 minutos. Se tapó el matraz y se dejó calentar a temperatura ambiente.  
5 Se agitó la mezcla durante la noche. TLC mostró que la reacción fue prácticamente completa. Se concentró la muestra hasta  $\pm 1/3$  de volumen, se enfrió, y se filtró, enjuagando el sólido resultante con metanol enfriado en hielo (2 ml) y a continuación se secó al aire, dando lugar a 0,74 g de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 7, p.f. 151-152°C).

10 Se añadió trietilamina (0,02080 moles) al intermedio (7) (0,09632 moles) disuelto en triclorometano (700 ml). Se enfrió la mezcla a 5°C. Se añadió cloruro de acetilo (0,2480 moles) durante 2 minutos con agitación. Transcurridos 5 minutos, se formó un precipitado. Se retiró el baño de hielo, y se dejó reposar el recipiente durante 15 minutos. Se añadió agua helada (250 ml), y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se filtró la muestra, se lavó con agua y triclorometano. El sólido se suspendió en agua (200 ml) y se homogeneizó durante 10 minutos. Se añadió triclorometano (200  
15 ml) y se agitó la mezcla, a continuación se filtró y se enjuagó con agua y triclorometano, y posteriormente se secó al aire durante la noche, dando lugar a 19,71 g de 1-acetil-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 8).

Se añadió trietilamina (0,41291 moles) al intermedio (8) (0,08258 moles) suspendido en diclorometano (500 ml) a 0°C. Se añadió cloruro de tricloroacetilo (0,20645 moles) durante 10 minutos. Cuando la reacción pareció lenta, se  
20 añadieron una parte adicional de trietilamina (20 ml) y a continuación más cloruro de tricloroacetilo (7,6 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas a baja temperatura. Se retiró el baño de hielo, y se dejó reposar la mezcla durante 2 horas. Esto dio lugar a una reacción coloreada más oscura, que se re-enfrió a 0°C. Se añadió lentamente agua enfriada en hielo (150 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se separaron las capas, y se lavó la fase orgánica (HCl 3N enfriado en hielo,  $\text{NaHCO}_3$  saturado), se secó, se filtró y se concentró. El residuo se trituró en dietiléter enfriado en  
25 hielo (40 ml). La filtración y el enjuague con dietiléter enfriado en agua (10 ml) dieron 15,13 g de 1-acetil-5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo (intermedio 9, p.f. 140-142°C).

Se añadió lentamente HCl (en forma de disolución 2 M) al intermedio (9) hasta que se apreció desprendimiento de gas. Entonces se detuvo la adición del HCl preparado (2 N en dietiléter) y se añadió HCl suspendido en dietiléter (150  
30 ml) y a continuación etanol (0,042 moles). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió HCl (gas) durante una hora, dando lugar a la precipitación de un aceite. Se diluyó la reacción hasta 1 l con dietiléter. Tras dejar en reposo durante 1 hora, precipitó más aceite y no se produjo la formación de sólido. Se decantó el dietiléter. Se diluyó el residuo (dietiléter, 500 ml). Se comienza a formar el sólido, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se filtró la muestra, enjuagando con dietiléter. Se colocó la muestra a vacío, dando lugar a 6,41 g de monohidrocloreto de etil 1-acetil-5-cloro-2,3-dihidro-  
35 1H-indol-2-carboximidato (intermedio 10).

### Ejemplo A.3

Se añadió bis (1,1-dimetiletil)éster de ácido dicarbónico (0,07615 moles) en DCM (50 ml) durante 5 minutos sobre  
40 2,3-dihidro-1H-indol-2-metanol (0,07615 moles) en DCM (150 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida y se sometió a destilación Kogel Rohr, dando lugar a 11,98 g de 1,1-dimetiletil-2,3-dihidro-2-(hidroximetil)-1H-indol-1-carboxilato (intermedio 11).

Se añadió reactivo de Dess-Martin (0,011 moles) puro durante 1 minuto al intermedio (11) (0,010 moles) disuelto  
45 en DCM (35 ml). Transcurridos 15 minutos, se retiró el baño de hielo, y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió más reactivo de Dess-Martin (0,33 g), y se agitó la mezcla durante 30 minutos más. Se re-enfrió la mezcla a 0°C y se trató lentamente con una suspensión parcial/disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (25 g) que se había intentado disolver en una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). Transcurridos 10 minutos, se retiró la mezcla del baño de hielo, y se separaron las capas. Se añadió más DCM y se filtró la mezcla. Se separó la fase orgánica del filtrado, y las  
50 fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron, concentraron y purificaron por medio de cromatografía en columna instantánea (eluyente: acetato de etilo al 10%: hexano, disolviendo la muestra en acetato de etilo:hexano 3:1 (5 ml)), dando lugar a 1,1-dimetil-2-formil-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato (intermedio 12, p.f. 85-87°C).

### Ejemplo A.4

55 Se trató una disolución de 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo (0,00988 moles) y trietilamina (0,0197 moles) en piridina (50 ml) con ácido sulfhídrico (gas) a temperatura ambiente por medio de burbujeador durante 2 horas, y la mezcla de reacción saturada resultante se cerró y se dejó precipitar durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en el interior de 200 ml de una suspensión de agua helada. Se formó un precipitado voluminoso. Se re-enfrió  
60 la mezcla en un baño de hielo y se recogió el precipitado mediante filtración por succión, se lavó con agua enfriada en hielo, y se secó al aire, dando lugar a 1,62 g de 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbotioamida (intermedio 13, p.f. 194-195°C).

### Ejemplo A.5

65 Se trató 1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo (0,0132 moles) con agua (54 ml) en la suspensión resultante se trató secuencialmente con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,00726 moles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,0145 moles). Se trató la mezcla con etanol (26 ml) y se calentó a 80-90°C. Tras conseguir la temperatura de reacción, la mezcla era todavía una suspensión. Se

## ES 2 287 185 T3

añadieron otros 26 ml de etanol que permitió obtener una disolución transparente. Se calentó la reacción durante 2,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente con agitación. Se formó un precipitado voluminoso que se recogió mediante filtración por succión, se lavó con agua destilada fría, se secó al aire, dando lugar a 2,23 g de 1-acetil-2,3-dihidro-N'-hidroxi-1H-indol-2-carboximidamida (intermedio 14, p.f. 204-205°C).

### 5 Ejemplo A.6

Se combinaron 1-acetil-2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (0,0035 moles) y HCl 6 N (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó inmediatamente la mezcla de reacción y se mantuvo el calentamiento durante 3,5  
10 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, a continuación se extrajo con dietiléter (2 x 75 ml), se enfrió a 0°C, se alcalinizó (con NaOH 3 N frío), a continuación se extrajo con cloroformo (3 x 60 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporó el disolvente, dando lugar a 0,79 g de 2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (intermedio 15).

### 15 Ejemplo A.7

Se añadió Mg (0,36 moles) a una suspensión de éster etílico (0,121 moles) de ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico en metanol (600 ml). La mezcla se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas bajo argón y a temperatura ambiente. Se controló estrechamente la temperatura de la reacción. Trascorridos 10 minutos, la mezcla comenzó a burbujear, primero lentamente y a continuación de forma vigorosa. Se mantuvo la temperatura de reacción entre 15  
20 y 25°C, con aplicaciones intermitentes de un baño de hielo. Trascorridos 30 minutos, el burbujeo se hizo más lento. Se permitió la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante tres días. Se separó la mezcla entre 600 ml de cloroformo y 500 ml de disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta obtener un aceite de color marrón. El aceite se disolvió en éter y se extrajo con HCl 3 N. Se lavó la fase acuosa con  
25 éter, se alcalinizó con NaOH 3N y se extrajo con cloroformo. Se secó el extracto sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, dando lugar a 13,91 g de metil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato (intermedio 16).

Se añadió intermedio (16) (0,0574 moles) disuelto en metanol (150 ml) a NH<sub>3</sub> 2M en metanol (0,6 mol), enfriado en un baño de hielo bajo Ar. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó en Ar durante 6 horas.  
30 Se concentró la reacción hasta 150 ml y se filtró. Se lavó en sólido con una pequeña cantidad de metanol frío y se dejó secar, dando lugar a 2,33 g de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 17, p.f. 197-199°C).

Se añadió trietilamina (0,031 moles) seguida de cloruro de acetilo (0,031 moles) a una mezcla de intermedio (17) (0,0094 moles) en DCM (30 ml), enfriada en un baño de hielo bajo argón. Se dejó que la mezcla resultante volviese a temperatura ambiente. Trascorridas 6 horas de agitación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 50  
35 ml de agua. Se dejó agitar la mezcla alrededor de 20 minutos, se filtró y se dejó secar el sólido resultante para obtener 1,58 g de 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 18, p.f. 232-235°C).

Se añadió trietilamina (0,0228 moles) seguido de cloruro de acetilo (0,0115 moles) a una suspensión de intermedio  
40 (18) (0,0076 moles) en DCM (30 ml) enfriada en un baño de hielo bajo argón. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se lavó la mezcla con agua, HCl 2N y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se trituró la fracción concentrada en éter y se purificó sobre una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo al 50% en hexano. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron. Se trituró el residuo en éter y se recogió el sólido mediante filtración y se dejó secar, dando lugar a 0,30 g de 1-acetil-  
45 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonitrilo (intermedio 19, p.f. 93-95°C).

Se enfrió en un baño de hielo bajo argón una disolución de intermedio (19) (0,004 moles) y HCl/dietiléter (60 ml). Se añadió etanol (0,0075 moles). Se burbujeó HCl en el interior de la disolución durante 50 minutos hasta que la mezcla se hizo homogénea. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó  
50 durante 4 horas. Se decantó el éter y se disolvió en metanol. Se concentró la disolución de metanol a vacío y se utilizó el residuo según estaba para la próxima etapa, dando lugar a monohidruro de 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboximidato (intermedio 20).

### 55 Ejemplo A.8

Se combinaron éster metílico de ácido 2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (0,084 moles) y NH<sub>3</sub> 2M en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante un fin de semana. Se concentró la disolución hasta 100 ml, se enfrió en un baño de hielo y se filtró. Se enjuagó el sólido con una pequeña cantidad de metanol frío y se secó. Se trituró el residuo en metanol/ACN y se filtró, dando lugar a 4,56 g de 2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-  
60 carboxamida (intermedio 21, p.f. 228-229°C).

Se añadieron trietilamina (0,0106 moles) y a continuación cloruro de acetilo (0,0106 moles) a una disolución de intermedio (21) (0,0032 moles) en DCM (40 ml) enfriado en un baño de hielo bajo argón. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo  
65 y se añadió agua enfriada en hielo (30 ml). Trascorridos 10 minutos de agitación, se filtró la mezcla, y se dejó secar el sólido durante la noche. Se suspendió el residuo en 50 ml de agua. Se dejó agitar la suspensión durante 30 minutos, se filtró, y se secó durante la noche, dando lugar a 0,40 g de 1-acetil-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxamida (intermedio 22, p.f. 196-197°C).

## ES 2 287 185 T3

Se añadió trietilamina (0,066 moles) y a continuación cloruro de tricloroacetilo (0,033 moles) a una suspensión de intermedio (22) (0,022 moles) en DCM (150 ml) enfriada en un baño de hielo y bajo argón. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla con agua, HCl 2N, y con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se secó la fase orgánica, se concentró y se trituró en éter y se recogió el sólido, dando lugar a 1-acetil-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carbonitrilo (intermedio 23, p.f. 108-110°C).

Se burbujeó HCl (gas) durante 60 minutos en una disolución de intermedio (23) (0,0154 moles) y etanol (0,0231 moles) en HCl 1M/dietiléter (200 ml) enfriado en un baño de hielo. El baño de hielo se mantuvo durante 45 minutos, y la mezcla se concentró a temperatura ambiente a vacío hasta 200 ml de un precipitado oleoso. El residuo se trituró hasta que un sólido de color marrón se convirtió en un aceite tras decantar el dietiléter. El residuo se lavó con dietiléter dos veces, se disolvió en metanol y se utilizó sin purificación posterior para síntesis posterior, dando lugar a monohidrocloreto de etil 1-acetil-2,3-dihidro-5-metoxi-1H-indol-2-carboximidato (intermedio 24).

### Ejemplo A.9

Se colocó ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)butírico (0,010 moles) disuelto en DCM (25 ml) en un baño refrigerante a -10°C. Se añadió piridina (0,010 moles), seguido de 2,4,6-trifluoro-1,3,5-triazina (0,0345 moles). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno. Trascorrida una hora, se añadió agua enfriada en hielo (75 ml). Se añadió más DCM (45 ml) se agitó la mezcla vigorosamente. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua enfriada en hielo de nuevo (100 ml), a continuación se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró para dar lugar a 2,29 g de (S)-1,1-dimetil-etil [1-(fluorocarbonil)propil]-carbamato (intermedio 25).

### Ejemplo A.10

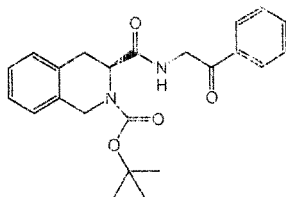
Se disolvió el compuesto (8) (0,00170 moles) en HCl 6N (20 ml) e inmediatamente se calentó en un baño de aceite hasta 100°C bajo nitrógeno durante 200 minutos. Se detuvo el calentamiento y se enfrió la muestra hasta 0°C. Se añadió NaOH 3N (35 ml) lentamente. Se completó el tratamiento básico con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la muestra con cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y la disolución resultante se utilizó sin purificación adicional en síntesis posterior, dando lugar a (S)-2,3-dihidro-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (intermedio 5).

### Ejemplo A.11

Se trató una mezcla de intermedio (13) (0,00844 moles) en etanol (180 ml) con 1-bromo-2-butanona (0,0085 moles) en una parte y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se sometió a extracción entre éter y NaOH 1M frío (acuoso). Se secó la fracción orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar lugar a un sólido de color oscuro que se sometió a cromatografía en columna instantánea con gel de sílice (eluyente DCM 100% hasta DCM/éter dietílico 97:3), dando lugar a 0,91 g de 2-(4-etil-2-tiazolil)-2,3-dihidro-1H-indol (intermedio 4).

### Ejemplo A.12

*Éster tert butílico de ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico*

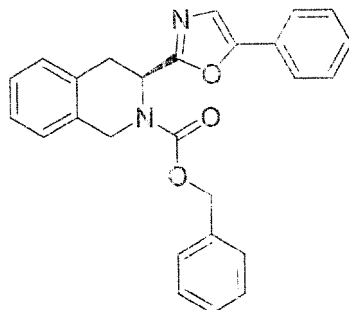


Se disolvieron éster 2-tertbutílico de ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico (2,77 g, 10 mmoles) y 2-amino-1-fenil-etanona (1,71 g, 10 mmoles) y HOBt (1-hidroxibenzotriazol) (2,70 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y a continuación se añadió (4-dimetilamino-butil)-etil-carbodiimida (2,29 g, 12 mmoles) seguido de NMM (N-metil-morfolina) (1,31 g, 13 mmoles). A continuación, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 72 horas, se sometió a extracción la mezcla de reacción con agua, y de manera consecutiva se sometió a extracción la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, ácido cítrico 2N y NaHCO<sub>3</sub> seco sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar la lugar al producto del título en forma de espuma de color amarillo. La cromatografía líquida (LC) indicó que el compuesto presentaba una pureza de 86% (214 nm) y se utilizó sin purificación adicional.

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo A.12a

La deshidratación de éster bencílico de ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (preparado de forma similar al éster tert butílico de ácido 3-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico del Ejemplo A.12) con  $\text{POCl}_3$  da lugar al siguiente compuesto intermedio:



10

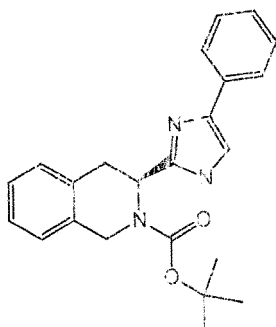
15

20

El grupo CBZ se retira fácilmente del oxazol resultante mediante tratamiento con yodotrimetilsilano. El intermedio de oxazol resultante que no contiene amina puede ser transportado sobre el compuesto 170 mediante procedimientos similares a los descritos para sus intermedios análogos de imidazol.

### 25 Ejemplo A.13

*Éster tert butílico de ácido 3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico*



30

35

40

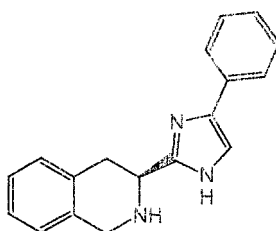
El producto preparado en el Ejemplo A.12 anterior (3,55 g, 9 mmoles),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (acetato de amonio) (20,8 g, 270 mmoles) y  $\text{AcOH}$  (ácido acético) (30 ml) se combinaron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante alrededor de 3 horas. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en el interior de una mezcla de suspensión de hielo (400 g). Se añadieron hidróxido de amonio concentrado (50 ml) y éter etílico a esta mezcla. Se separaron las capas, y se lavó la fase acuosa con una segunda parte de éter etílico. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar lugar a una espuma de color marrón. Se purificó esta muestra mediante HPLC de preparación para dar lugar al compuesto del título purificado en forma de polvo de color blanco. LC indicó que la muestra presentaba una pureza de 96% a 214 nm. MW medido ( $\text{MH}^+$ ): 376.

45

50

### Ejemplo A.14

55 *3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina*



60

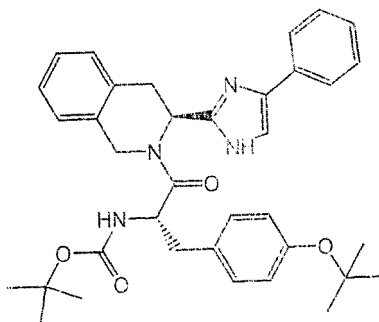
65

## ES 2 287 185 T3

Se enfrió ácido trifluoroacético (TFA) (4 ml) en un tubo de ensayo hasta alrededor de 0°C. A continuación, se añadió el producto preparado en el Ejemplo A.13 (0,75 g, 2 mmoles) anterior al disolvente enfriado. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante alrededor de 45 minutos. Se retiró el exceso de TFA bajo corriente de N<sub>2</sub> gas. El residuo se sometió a reparto entre diclorometano (15 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Posteriormente, se sometió a re-extracción la fase acuosa con una segunda parte de diclorometano y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron, para dar lugar al compuesto del título en una disolución de diclorometano. Se utilizó el filtrado en la etapa siguiente (Ejemplo A.15) sin purificación adicional o aislamiento. MW medido (MH<sup>+</sup>): 276.

### 10 Ejemplo A.15

*Éster tert-butílico de ácido [1-(4-tert-butoxi-bencil)-2-oxo-2-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etil]-carbámico*



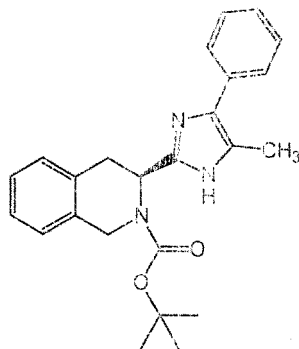
Se disolvió ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-tert-butoxi-fenil)-propiónico (0,74 g, 2,2 mmoles) en diclorometano (40 ml) y se enfrió la mezcla de reacción hasta alrededor de 0°C. A continuación, se añadió NMM (0,21 g, 2,1 mmoles) a la disolución seguido de cloroformiato de isobutilo (0,27 g, 2 mmoles, 0,26 ml) y se dejó reposar la disolución durante alrededor de 1,25 horas. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción el producto preparado en el Ejemplo A.14 (0,55 g, 2 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante alrededor de 16 horas. Posteriormente, se extrajo la mezcla de reacción con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, ácido nítrico 2N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar lugar al producto del título en forma de espuma. MW medida (MH<sup>+</sup>): 595.

Puede introducirse un bromo en la posición-5 del resto imidazol de este compuesto intermedio haciendo reaccionar dicho compuesto intermedio con 1 equivalente de Br<sub>2</sub> a 0°C en cloroformo.

Puede introducirse un cloro en la posición-5 del resto imidazol de este compuesto intermedio haciendo reaccionar dicho compuesto intermedio con N-cloro-succinimida.

### Ejemplo A.16

*Éster tert-butílico de ácido 3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico*



Se combinó éster tert-butílico de ácido 3-formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,83 g, 7 mmoles) con AcOH (25 ml), a lo que se añadió inmediatamente 1-fenil-propan-1,2-diona (3,11 g, 21 mmoles) y NH<sub>4</sub>OAc (13,49 g, 175 mmoles). A continuación, se colocó la mezcla de reacción en un baño de vapor y se calentó bajo atmósfera de argón durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y posteriormente se añadió a una suspensión de hielo (44 g). La mezcla resultante se alcalinizó mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH concentrado (50 ml)

## ES 2 287 185 T3

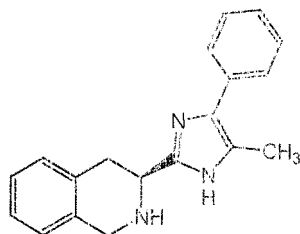
y posteriormente se extrajo dos veces con éter dietílico (150 ml cada una). Las fases combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar lugar al producto bruto. Este material se purificó mediante HPLC de preparación para dar lugar al compuesto de título en forma de sólido de color blanco. MW medida (MH<sup>+</sup>): 390.

### 5 Ejemplo A.17

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

10

15



20

25

Se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo A.16 (1,10 g, 2,82 mmoles) a una disolución de TFA (5 ml) enfriada a alrededor de 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante alrededor de 30 minutos. Posteriormente, se retiró la mezcla de reacción del baño de hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se retiró el exceso de TFA bajo corriente de  $\text{N}_2$ . El residuo se sometió a reparto entre  $\text{NaHCO}_3$  saturado y diclorometano. Se lavó la fase acuosa con una segunda parte de diclorometano y se combinaron las fases orgánicas. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a continuación se filtró para dar lugar al producto del título en forma de disolución en diclorometano, que se utilizó sin purificación adicional o aislamiento.

### 30 Ejemplo A.18

*Éster tert-butílico de ácido [1-(4-tert-butoxi-bencil)-2-[3-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]-carbámico*

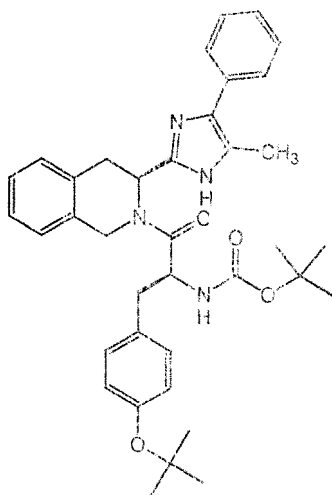
35

40

45

50

55



60

65

Se disolvió ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-tert-butoxi-fenil)-propiónico (0,74 g, 2,2 mmoles) en diclorometano (60 ml), enfriado a alrededor de 0°C. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción NMM (0,30 g, 2,97 mmoles), seguido de cloroformiato de isobutilo (0,39 g, 2,82 mmoles, 0,37 ml). Se dejó reposar la disolución a 0°C durante alrededor de 90 minutos. Posteriormente se añadió a la mezcla de reacción el producto preparado en el Ejemplo A.17 (2,82 mmoles) en forma de disolución en diclorometano. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Trascorridas 16 horas, la mezcla de reacción se sometió a extracción secuencialmente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, ácido nítrico 2N,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, posteriormente se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar lugar a un producto bruto. Este material se purificó por medio de HPLC de preparación para dar lugar al producto del título en forma de espuma de color blanquecino. MW medida (MH<sup>+</sup>): 609.

**Preparación de los compuestos finales**

## Ejemplo B.1

5 Se añadió 4-metilmorfolina (0,003 moles) al intermedio (5) (0,003 moles) disuelto en cloroformo (80 ml). Tras enfriar hasta 0°C, se añadió el intermedio (25) (0,003 moles) puro en forma de aceite. Trascorridos 27 minutos, se lavó la mezcla de reacción con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó, se filtró y se concentró, dando lugar a [2S-[1(R\*),2R\*]-1,1-dimetiletil [1-[[2,3-dihidro-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol-1-il]-carbonil]propil]-carbamato (compuesto 14).

10

## Ejemplo B.2

Se añadió acetato de potasio (0,199 moles) al intermedio (3) (0,047 moles) en metanol (200 ml). Se calentó la mezcla a reflujo bajo argón. Se añadió a esto lentamente una disolución de hidrocloreto de 1-amino-2-pentanona (0,094 moles) en metanol (95 ml) durante 45 minutos. Una vez completada la adición, se dejó agitar la mezcla durante la noche a reflujo, y posteriormente se concentró. El concentrado se colocó en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron hasta obtener un residuo sólido. El residuo se purificó mediante trituración con éter dietílico y ACN y, de manera opcional, se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, dando lugar a 5,83 g de (S)-1-acetil-2,3-dihidro-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (compuesto 8, p.f. 174-175°C).

20

## Ejemplo B.3

Se combinaron el intermedio (12) (0,00101 moles), 2,3-hexanodiona (0,004 moles) y acetato de amonio (0,025 moles) en ácido acético (4 ml), e inmediatamente se colocaron en un baño de vapor durante 15 minutos. Trascorridas 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en el interior de agua helada (100 ml), se alcalinizó con NaOH 3N y se sometió a extracción con dietiléter (dos veces). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se colocó en dietiléter, se concentró y a continuación se purificó mediante LC de preparación, dando lugar a 0,440 g de 1,1-dimetiletil-2,3-dihidro-2-(5-metil-4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 99).

30

De manera análoga, se preparó el compuesto (80) haciendo reaccionar el intermedio (12) con el respectivo aldehído de 1,1,1-trifluoro-3,3-dibromoacetona.

## 35 Ejemplo B.4

Se disolvió N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metil-L-alanina (0,00181 moles) en DCM y se enfrió a 0°C. Se añadieron trietilamina (0,00181 moles), a continuación cloroformiato de isobutilo (0,00181 moles), y se agitó la mezcla a 0°C durante 70 minutos. Se añadió el intermedio (5) (0,00181 moles) en DCM (6 ml). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se sometió a extracción (agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado), se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, dando lugar a 0,380 g de [2S-[1(R\*),2R\*]-1,1-dimetiletil [2-[2,3-dihidro-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol-1-il]-1-metil-2-oxoetil]metil-carbamato (compuesto 63, p.f. 77-80°C).

40

## 45 Ejemplo B.5

Se combinaron el compuesto 14 (0,0073 moles) y ácido trifluoroacético (5 ml), ambos pre-enfriados en un baño de hielo, y se dejó que alcanzaran lentamente temperatura ambiente bajo nitrógeno. Trascorrida 1 hora, se concentró la mezcla. El concentrado se disolvió en agua y se sometió a extracción con dietiléter. Se alcalinizó la fase acuosa con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se sometió a extracción dos veces con cloroformo. Se disolvió el residuo en éter y se trató con 3 ml de HCl 1 M en éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío. El residuo se sometió a reparto entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El concentrado se purificó en una columna de Biotage, eluyendo con MeOH al 5% en cloroformo. Se disolvió el residuo en éter y se trató con ± 2 ml de HCl 1 M en éter dietílico. Se recogió el sólido mediante filtración bajo nitrógeno y se secó a vacío durante la noche, dando lugar a 0,364 g de dicloruro dihidratado de [2S-[1(R\*),2R\*]- $\alpha$ -etil-2,3-dihidro- $\beta$ -oxo-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol-1-etanamina (compuesto 15, p.f. 132-140°C).

55

## Ejemplo B.6

60 Se trató una suspensión de intermedio (13) (0,0102 moles) en n-butanol (200 ml) con hidrazida de ácido butanoico (0,0254 moles), se agitó durante 10 minutos, y a continuación se calentó a reflujo durante 10 días. Se enfrió la reacción, se concentró a vacío, se distribuyó entre DCM y agua destilada. La fase orgánica concentrada se sometió a cromatografía de preparación en columna de fase inversa para dar 1-acetil-2,3-dihidro-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol (compuesto 91).

65

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo B.7

Se trató una disolución del compuesto 91 (0,42 g) en etanol (25 ml) con una disolución acuosa de NaOH (3M, 25 ml) y la mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se trató con agua destilada fría. Se separaron las capas y la fracción acuosa se sometió a extracción 5 veces con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de preparación, dando lugar a 2,3-dihidro-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol.

Se trató una disolución de 2,3-dihidro-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol (0,00017 moles) en DCM (5 ml) con N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,00072 moles) y a continuación con éster metílico de ácido (2-fluoro-2-oxoetil)-9H-fluoren-9-il-carbámico (0,00070 moles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se diluyó con DCM, se trató dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Se sometió el residuo a cromatografía de preparación en columna de fase inversa para obtener 0,02 g del mono-aducto deseado y 0,02 g de un bis-aducto que se convirtió completamente en el mono-aducto deseado mediante tratamiento con el eluyente de cromatografía de preparación (ácido trifluoroacético 0,1% en agua/acetonitrilo). Estos se combinaron, dando lugar a 0,03 g de H-floren-9-ilmetil [2-[2,3-dihidro-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-carbamato.

Se trató una disolución de H-fluoren-9-ilmetil [2-[2,3-dihidro-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-carbamato (0,00006 moles) en DCM (10 ml) con piperidina (0,010 moles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la reacción completa a vacío y se sometió a cromatografía de preparación en columna de fase inversa, dando lugar a 0,02 g de 2,3-dihidro-β-oxo-2-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol-1-etanamina trifluoroacetato (1:1) (compuesto 92).

### Ejemplo B.8

Se agitó una mezcla de intermedio (14) (0,00898 moles) y cloruro butanoico (0,0094 moles) en piridina (140 ml) a temperatura ambiente durante 40 horas y a continuación se calentó a reflujo. Trascurridas 21 horas, se enfrió la reacción y se concentró a vacío. Se sometió a extracción el residuo entre DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna instantánea de gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100% hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter 95/5), dando lugar a 1-acetil-2,3-dihidro-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol (compuesto 89, p.f. 93-94°C).

### Ejemplo B.9

Se trató una disolución de compuesto 89 (0,0035 moles) en etanol (60 ml) con NaOH 3M (60 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta 55-60°C durante 5,5 horas. Se enfrió rápidamente la reacción en un baño de hielo, se diluyó con DCM, y se trató con agua destilada fría. Se separaron las capas y se la fracción acuosa se sometió a extracción tres veces con DCM. Se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron una vez con NaOH 1M, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de preparación, dando lugar a 0,45 g de 2,3-dihidro-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol.

Se trató una disolución de 2,3-dihidro-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol (0,0011 moles) en DCM (10 ml) con N-metil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,40 ml) a continuación con éster metílico de ácido (2-fluoro-2-oxoetil)-9H-fluoren-9-il carbámico (0,67 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 horas y se trató con otra parte de N-metil-N-(1-metiletil)-2-propanamina y a continuación con éster metílico de ácido (2-fluoro-2-oxoetil)-9H-fluoren-9-il carbámico y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se diluyó la reacción con DCM, se trató dos veces con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de preparación de fase inversa, dando lugar a 0,35 g de 9H-fluoren-9-ilmetil [2-[2,3-dihidro-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-carbamato.

Se disolvió 9H-fluoren-9-ilmetil [2-[2,3-dihidro-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-carbamato (0,35 g) en DCM (40 ml), se trató con piperidina (0,50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción completada se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna de preparación de fase inversa, dando lugar a 0,13 g de 2,3-dihidro-β-oxo-2-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-indol-1-etanamina trifluoroacetato (1:1) (compuesto 90, p.f. 160-162°C).

### Ejemplo B.10

Se calentaron 2,3-dihidro-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol (0,0024 moles) y 1,3-isobenzofurandiona (0,0026 moles) hasta 100°C en un matraz de 25 ml con forma de pera bajo argón durante 2 horas. Se disolvió la mezcla en metanol y se calentó a reflujo durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se colocó en DCM, se lavó con agua y NaOH 3N. Se acidificó el extracto acuoso básico con HCl 6N y se sometió a extracción con DCM. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El concentrado se trituró en éter y se recogió. Éste se purificó adicionalmente, junto con la disolución acuosa ácida, mediante cromatografía líquida de preparación, dando lugar a 0,23 g de ácido 2-[[2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-benzoico trifluoroacetato (1:1) (compuesto 85, p.f. 98-103°C).

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo B.11

Se añadió 1-isocianato-2-nitro-benceno (0,002 moles) a una disolución de intermedio (15) (0,016 moles) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horas. Se diluyó la mezcla con hexanos, se filtró, y se dejó secar, dando lugar a 0,34 g de 2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-N-(2-nitrofenil)-1H-indol-1-carboxamida (compuesto 77, p.f. 208-209°C).

### Ejemplo B.12

Se añadió hidrazina a una mezcla de compuesto 77 (0,0006 moles), Niquel Raney (0,02 g; suspensión a 50% en agua) y metanol (20 ml). Agua (0,003 moles). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla cuidadosamente a través de celita y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo en éter y se filtró. Se purificó el residuo mediante cromatografía líquida de preparación, dando lugar a 0,24 g de N-(2-aminofenil)-2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida trifluoroacetato (1:2) (compuesto 79, p.f. 106-108°C).

### Ejemplo B.13

Se trató una mezcla de compuesto 16 (0,00697 moles) en THF (70 ml) con hidruro de sodio (0,007 moles) en una parte y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se introdujo yodometano (0,0071 moles) en una parte. Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se añadió más hidruro de sodio (0,007 moles) en una parte bajo atmósfera de argón. Una vez que acabó la efervescencia se volvió a tapar el matraz y se agitó durante 16 horas. Se enfrió la reacción completada en un baño de hielo, se vertió en el interior de DCM y se trató con agua fría. Se separaron las capas y la fase acuosa se sometió a extracción tres veces con DCM. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (DCM a éter a éter/THF 9:1). Se combinaron las fracciones apropiadas. Se colocó el residuo en éter y se introdujo en el congelador. Tuvo lugar la cristalización, dando lugar a 0,55 g (29,3%) de 1-acetil-2-(4-etil-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (compuesto 132, p.f. 105-106°C). Se combinó el segundo grupo de fracciones. El residuo se colocó en éter y se introdujo en el congelador. La cristalización observada ocurrió, dando lugar a 0,38 g de 1-acetil-2-(4-etil-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol (compuesto 133, p.f. 135-137°C).

### Ejemplo B.14

Se suspendió el compuesto 80 (0,001 moles) en NaOH 1N (12 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla y se calentó hasta 88°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió la mezcla a 0°C, se neutralizó lentamente con HCl 1M para precipitar algún sólido. Se filtró el sólido, enjuagando con agua enfriada en hielo. La fase acuosa se sometió a extracción dos veces, se secó, se filtró, se concentró y se secó, dando lugar a 0,140 g de 1,1-dimetiletil-2-(4-carboxi-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 117).

### Ejemplo B.15

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,00036 moles), hidrocloreto de metil éster de glicina (0,00047 moles), 4-metilmorfolina (0,00055 moles) y monohidrocloreto de N<sup>7</sup>-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00047 moles) a compuesto 117 (0,00036 moles) disuelto en DCM (30 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se agitó durante la noche. La mezcla se sometió a extracción con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, ácido cítrico 2N, a continuación con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó, se filtró y se concentró, dando lugar a 0,100 g (69%) de 1,1-dimetiletil-2,3-dihidro-2-[4-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil]-1H-imidazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 118).

### Ejemplo B.16

Se trató compuesto 61 (0,00028 moles) con NaOH 3N (3 ml) y se dejó agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se trató la disolución con 3 ml de HCl 3N y se sometió a extracción con cloroformo. El material permaneció en la fase acuosa. La fase acuosa se purificó mediante cromatografía líquida de preparación, dando lugar a 0,12 g de trifluoroacetato monohidratado de ácido 2-[1-(aminoacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (1:2) (compuesto 62, p.f. 208-211°C).

### Ejemplo B.17

Se disolvió el compuesto 102 (0,00238 moles) en 40 ml de metanol y se combinó con KOH 1N (50 ml). Se calentó la reacción hasta 40°C bajo argón durante la noche. Se aumentó el calor hasta 55-60°C durante un calentamiento adicional durante la noche. A continuación, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró, y se neutralizó lentamente a 0°C con HCl 1N. La muestra se sometió a extracción 5 veces con DCM, se combinó, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró esta disolución orgánica y se utilizó en síntesis posterior sin purificación adicional, dando lugar a 1,1-dimetiletil-2-(4-carboxi-5-propil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 105).

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo B.18

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,00318 moles) a una disolución de compuesto 105 (0,00159 moles) en DCM (160 ml) a temperatura ambiente. Se añadió N,N'-metano-tetrail-bisciclohexanamina (0,00206 moles) pura a temperatura ambiente. Trascurridos 60 minutos, se burbujeó gas de NH<sub>3</sub> durante 5 minutos, y se produjo la precipitación de un sólido. Se dejó decantar la mezcla durante el fin de semana. Se filtró la mezcla, y el filtrado se sometió a extracción con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida, dando lugar a 0,21 g de 1,1-dimetiletil-2-[4-(aminocarbonil)-5-propil-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 106).

### Ejemplo B.19

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,00158 moles) a una disolución de compuesto 105 (0,00079 moles) en DCM (80 ml). Se añadieron hidrocloreto de metiléster de glicina (0,00103 moles), monohidrocloreto de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,00103 moles) y 4-metilmorfolina (0,00103 moles). Se añadió THF (25 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se sometió a extracción con agua. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, ácido cítrico 2N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando lugar a 0,20 g de 1,1-dimetiletil 2,3-dihidro-2-[4-[(2-metoxi-2-oxoetil)amino]carbonil]-5-propil-1H-imidazol-2-il]-1H-indol-1-carboxilato (compuesto 109).

### Ejemplo B.20

Se suspendió el compuesto 81 (0,0005 moles) en NaOH 1N (6 ml) bajo argón. Inmediatamente, se calentó la mezcla hasta 80°C durante 60 minutos. A temperatura ambiente, se añadió cloroformo (6 ml) y a continuación éster de ácido (2-fluoro-2-oxoetil)-1,1-dimetiletil carbámico (0,001 moles). Se agitó la mezcla durante la noche. Se separaron las capas. Se enfrió la fase acuosa, se acidificó, y se sometió a extracción dos veces con cloroformo. Se combinaron las últimas fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se concentraron. La muestra se purificó mediante HPLC de preparación, dando lugar a 0,040 g de ácido 2-[1-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-amino]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxílico (compuesto 138).

### Ejemplo B.21

Se añadieron varias gotas de NaOEt al 21% en etanol sobre compuesto 145 (0,00097 moles) disuelto en etanol (5 ml). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente bajo argón. Trascurridos 30 minutos, se añadieron 2 gotas adicionales de NaOEt al 21% en etanol. Trascurrida 16 horas, se añadieron 2 gotas adicionales de NaOEt al 21% en etanol. Trascurridas 30 minutos. Trascurridas 16 horas se añadieron 2 gotas adicionales de NaOEt al 21% en etanol. Trascurridos 30 minutos, la mezcla se concentró y se sometió a reparto entre agua y DCM. Se fase acuosa se lavó con DCM adicional. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron, dando 0,193 g (66%) de [2S-[1(R\*),2R\*]]-2,3-dihidro- $\alpha$ -metil- $\beta$ -oxo-2-(4-propil-1H-imidazol-2-il)-1H-indol-1-etanol (compuesto 146).

Se preparó el compuesto 148 de manera análoga, partiendo del compuesto 147.

### Ejemplo B.22

### Ejemplo B.23

Se colocó una disolución de compuesto 149 (0,0012 moles) y THF (200 ml) en el interior de un reactor fotoquímico y se irradió con luz UV durante 14 horas. A continuación, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 días. Se concentró la mezcla. El concentrado se purificó en una columna de Biotage, eluyendo con THF en DCM 1:9, dando lugar a 0,077 g de 1-[2-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-5-propil-1H-imidazol-4-il]-etanona (compuesto 150).

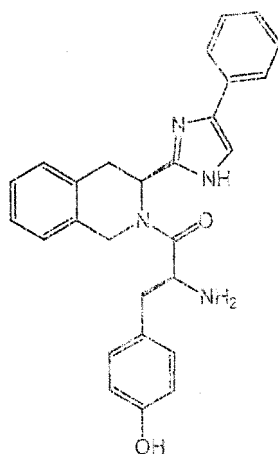
### Ejemplo B.24

Se trató el compuesto 13 (0,00106 moles) disuelto en 10 ml de THF con BH<sub>3</sub>.THF (19 ml) a temperatura ambiente, que era una disolución en THF. A continuación, se colocó la disolución en un baño de aceite y se calentó a 60°C durante la noche. Tras enfriar a 0°C, la disolución se trató cuidadosamente con 15 ml de HCl 3N. Posteriormente, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A continuación, se re-enfrió la mezcla a 0°C y se basificó con 12 ml de NaOH 3N, y posteriormente se completó el tratamiento básico con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. Se separaron las capas y se re-lavó la fase acuosa con cloroformo. Se combinaron las partes orgánicas, se separó una pequeña cantidad de parte acuosa y se secó la parte orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró la mezcla, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía líquida de preparación, dando lugar a 0,33 g de [2S-[1(R\*),2R\*]]-2-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro- $\alpha$ -metil-1H-indol-1-etanamina trifluoroacetato (1:1) (compuesto 127).

## ES 2 287 185 T3

### Ejemplo B.25

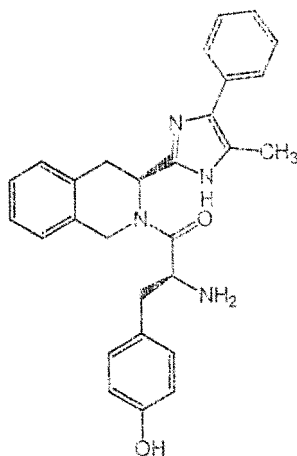
3-amino-4-(4-hidroxi-fenil)-1-[3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-butan-1-ona (compuesto 155)



Se enfrió TFA (4 ml) a alrededor de 0°C y a continuación se añadió el producto preparado en el Ejemplo A.15 (1,10 g, 1,85 mmoles). Se dejó reposar la mezcla de reacción durante alrededor de 0,5 horas. Posteriormente, se retiró el exceso de TFA bajo una corriente de N<sub>2</sub> para dar lugar a un aceite de color marrón. El aceite se purificó por medio de HPLC de preparación para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido de color blanco. MW medido (MH<sup>+</sup>): 439.

### Ejemplo B.26

2-amino-3-(4-hidroxi-bencil)-1-[3-(5-metil-4-fenil-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-propan-1-ona (compuesto 153)



Se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo A.18 (0,24 g, 0,4 mmoles) a una disolución de TFA (4 ml) enfriada a alrededor de 0°C, y se agitó la mezcla de reacción durante alrededor de 20 minutos. Posteriormente, se retiró la mezcla de reacción del baño del hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se retiró el exceso de TFA bajo una corriente de N<sub>2</sub> para dar lugar al producto del título. Este material se purificó por medio de HPLC de preparación para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

MW medido (MH<sup>+</sup>): 453.

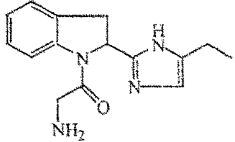
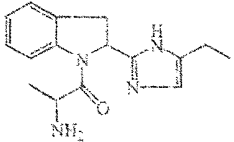
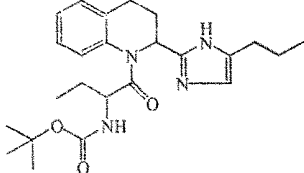
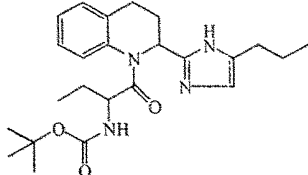
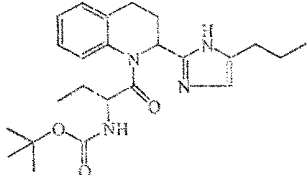
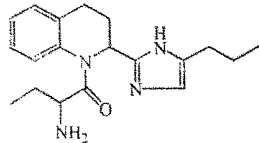
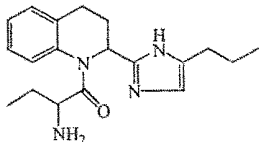
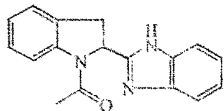
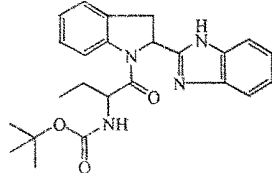
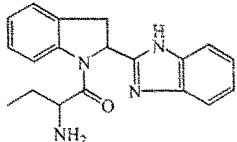
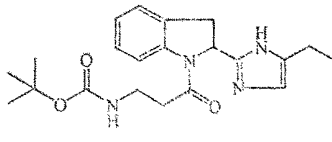
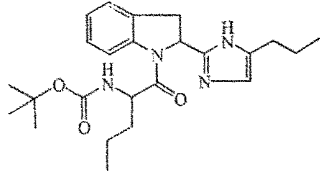
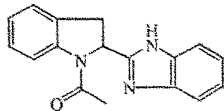
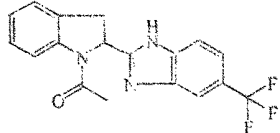
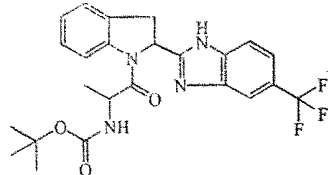
La Tabla F-1 muestra los compuestos que se prepararon de acuerdo con una de los Ejemplos anteriores. En las tablas se emplearon las siguientes abreviaturas: .C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> significa sal de trifluoroacetato, .2C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> significa sal de etanodioato y .C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S significa sal de 2-naftalensulfonato. Dicha Tabla F-1 muestra la estructura de los compuestos, el número del Ejemplo de acuerdo con el que se han preparado los compuestos, la forma salina, la designación estereoquímica y el punto de fusión (si se midió).

ES 2 287 185 T3

TABLA F-1

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 5  |  |  |   |
| 10 | Co. No. 1; Ej. B.1   | Co. No. 2; Ej. B.5                         | Co. No. 3; Ej. B.1;<br>[2R-[1(S*),2R*]] +<br>[2S-[1(R*),2R*]]         |
| 15 |  |  |   |
| 20 | Co. No. 4; Ej. B.1; [1(S),2A]                              | Co. No. 5; Ej. B.1; [1(S),2B]              | Co. No. 6; Ej. B.5; [1(S),2A]   |
| 25 |  |  |   |
| 30 | Co. No. 7; Ej. B.5; [1(S),2B]                              | Co. No. 8; Ej. B.2; (S);<br>pf. 174-175°C  | Co. No. 9; Ej. B.1;<br>[2S-[1(R*),2R*]]                               |
| 35 |  |  |   |
| 40 | Co. No. 10; Ej. B.5;<br>[2S-[1(R*),2R*]]                   | Co. No. 11; Ej. B.2; (S);<br>pf. 136-139°C | Co. No. 12; Ej. B.1;<br>[2S-[1(R*),2R*]]                              |
| 45 |  |  |   |
| 50 | Co. No. 13; Ej. B.5;<br>[2S-[1(R*),2R*]];<br>pf. 116-118°C | Co. No. 14; Ej. B.1;<br>[2S-[1(R*),2R*]]   | Co. No. 15; Ej. B.5;<br>.2HCl.2H2O [2S-[1(R*),2R*]];<br>pf. 132-140°C |
| 55 |  |  |   |
| 60 |  |  |   |
| 65 |  |  |   |

ES 2 287 185 T3

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>5<br/>Co. No. 16; Ej. B.2</p>  | <p>Co. No. 17; Ej. B.1;<br/>[2R-[1(S*),2R*]];<br/>pf. 76-79°C</p>                          | <p>Co. No. 18; Ej. B.1;<br/>pf. 198-199°C</p>   |
| <p>10<br/></p>   | <p></p>   | <p></p>                    |
| <p>15<br/>Co. No. 19; Ej. B.5;<br/>pf. 184-186°C</p>  | <p>Co. No. 20; Ej. B.5;<br/>.H<sub>2</sub>O [2R-[1(S*),2R*]];<br/>pf. 73-74°C</p>          | <p>Co. No. 21; Ej. B.1;<br/>[2R-[1(S*),2R*]] +<br/>[2S-[1(R*),2R*]]</p>                                       |
| <p>20<br/></p>   | <p></p>   | <p></p>                    |
| <p>25<br/>Co. No. 22; Ej. B.1; [1(S),2A]</p>  | <p>Co. No. 23; Ej. B.1; [1(S),2B]</p>  | <p>30<br/>Co. No. 24; Ej. B.5;<br/>.2C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; [1(S),2A];<br/>pf. &gt;90°C</p> |
| <p>35<br/></p> | <p></p> | <p></p>                  |
| <p>40<br/>Co. No. 25; Ej. B.5;<br/>.2HCl.2H<sub>2</sub>O [1(S),2B];<br/>pf. &gt;100°C</p>         | <p>Co. No. 26; Ej. B.2; (S);<br/>pf. 208-210°C</p>   | <p>45<br/>Co. No. 27; Ej. B.4;<br/>[S-[1(R*),R*]];<br/>pf. 107-109°C</p>                                      |
| <p>45<br/></p> | <p></p> | <p></p>                  |
| <p>50<br/>Co. No. 28; Ej. B.5;<br/>.3HCl; [S-[1(R*),R*]];<br/>pf. 240-242°C</p>                   | <p>55<br/>Co. No. 29; Ej. B.4;<br/>pf. 170-171°C</p>                                       | <p>Co. No. 30; Ej. B.4;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [S-(R*,R*)];<br/>pf. 173-175°C</p>     |
| <p>55<br/></p> | <p></p> | <p></p>                  |
| <p>60<br/>Co. No. 31; Ej. B.2;<br/>pf. 261-262°C</p>  | <p>65<br/>Co. No. 32; Ej. B.2;<br/>pf. 256-257°C</p>                                       | <p>Co. No. 33; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [R-(R*,S*)]</p>                        |

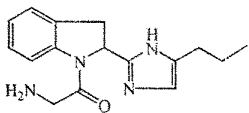
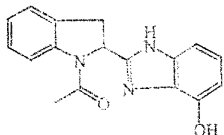
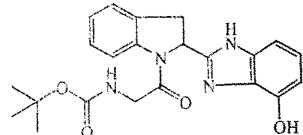
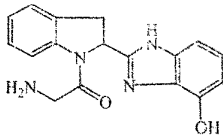
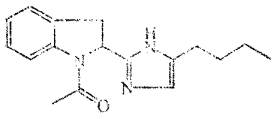
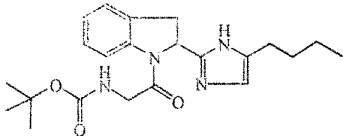
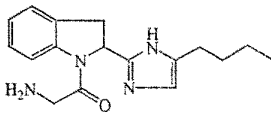
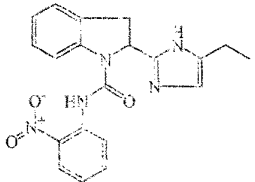
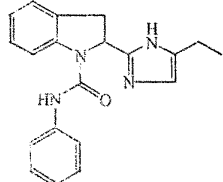
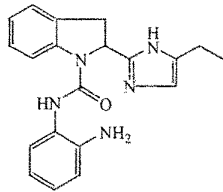
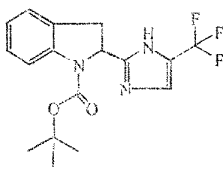
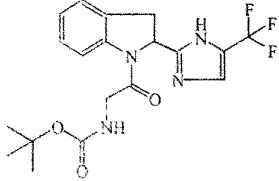
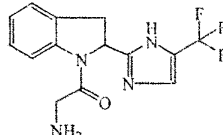
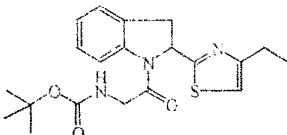
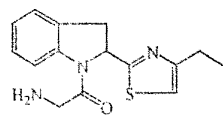
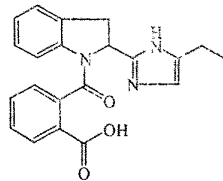
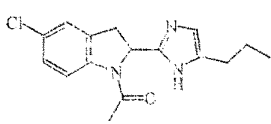
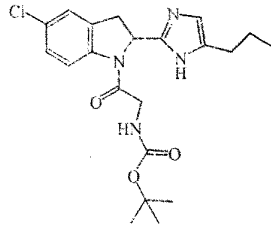
ES 2 287 185 T3

|    |  |  |  |
|----|--|--|--|
| 5  |  |  |  |
| 10 | Co. No. 34; Ej. B.1;<br>.C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [S-(R*,R*)]                   | Co. No. 35; Ej. B.1;<br>.C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ;<br>[R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)]  | Co. No. 36; Ej. B.5;<br>.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [S-(R*,R*)]                  |
| 15 |  |  |  |
| 20 | Co. No. 37; Ej. B.5;<br>.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ;<br>[R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)] | Co. No. 38; Ej. B.2;<br>pf. 214-216°C  | Co. No. 39; Ej. B.1; [1(S)];<br>pf. 137-138°C  |
| 25 |  |  |  |
| 30 | Co. No. 40; Ej. B.5; [1(S)];<br>pf. 198-203°C  | Co. No. 41; Ej. B.2;<br>pf. 221-222°C  | Co. No. 42; Ej. B.1;<br>.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [R-(R*,S*)]                  |
| 35 |  |  |  |
| 40 | Co. No. 43; Ej. B.1;<br>.C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [S-(R*,R*)]                   | Co. No. 44; Ej. B.5;<br>.3C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [S-(R*,R*)]                  | Co. No. 45; Ej. B.5;<br>.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ;<br>[R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)] |
| 45 |  |  |  |
| 50 | Co. No. 46; Ej. B.5;<br>pf. 158-160°C  | Co. No. 47; Ej. B.5;<br>.2C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; [S-(R*,R*)];<br>pf. 135-137°C | Co. No. 48; Ej. B.5;<br>.2HCl.3H <sub>2</sub> O; [S-(R*,R*)];<br>pf. 85-87°C                           |
| 55 |  |  |  |
| 60 | Co. No. 49; Ej. B.5;<br>pf. 158-160°C  | Co. No. 50; Ej. B.5;<br>pf. 135-137°C  | Co. No. 51; Ej. B.5;<br>pf. 85-87°C  |
| 65 |  |  |  |

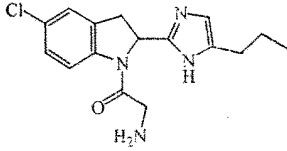
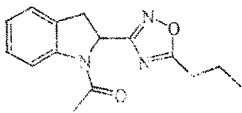
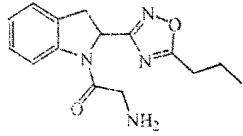
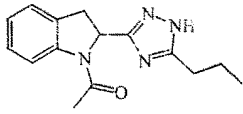
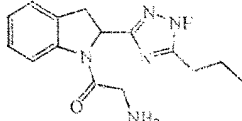
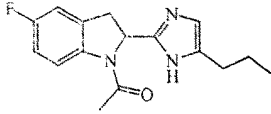
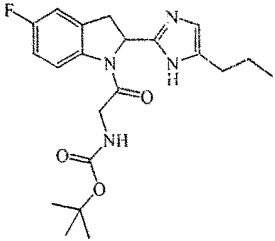
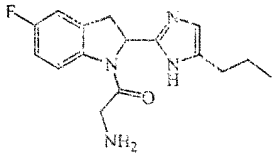
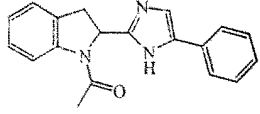
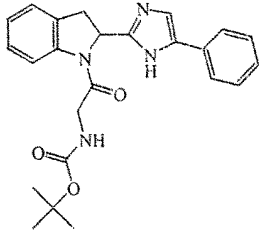
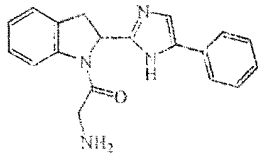
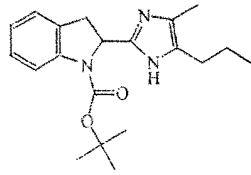
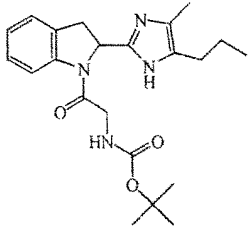
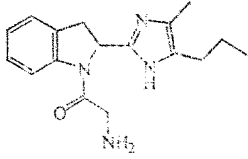
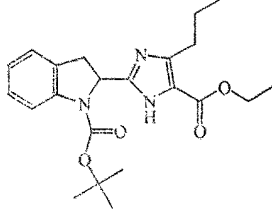
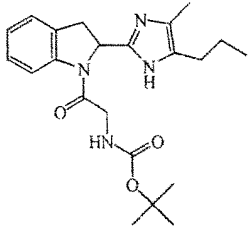
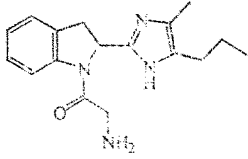
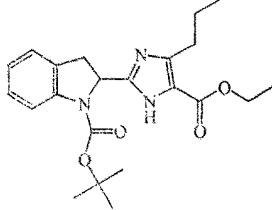
ES 2 287 185 T3

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 5  | Co. No. 49; Ej. B.4;<br>.H <sub>2</sub> O.C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; pf.                            | Co. No. 50; Ej. B.5;<br>pf. 116-118°C  | Co. No. 51; Ej. B.1;<br>.C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ;<br>[R-(R*,S*)] + [S-(R*,R*)]                         |
| 10 |  |  |   |
| 15 | Co. No. 52; Ej. B.5;<br>.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [R-(R*,S*)]                                    | Co. No. 53; Ej. B.5;<br>.H <sub>2</sub> O.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; [R-(R*,S*)] | Co. No. 54; Ej. B.4; .C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ;<br>[S-(R*,R*)]; pf. 66-68°C                             |
| 20 |  |  |   |
| 25 | Co. No. 55; Ej. B.5;<br>.C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S.H <sub>2</sub> O; [S-(R*,R*)];<br>pf. 195-197°C | Co. No. 56; Ej. B.1;<br>[S-(R*,R*)]; pf. 76-78°C   | Co. No. 57; Ej. B.5;<br>[S-(R*,R*)]; pf. 141-143°C  |
| 30 |  |  |   |
| 35 | Co. No. 58; Ej. B.2;<br>pf. 173-174°C  | Co. No. 59; Ej. B.2;<br>pf. 220-222°C  | Co. No. 60; Ej. B.1;<br>.H <sub>2</sub> O; pf. 183°C  |
| 40 |  |  |   |
| 45 | Co. No. 61; Ej. B.5;<br>pf. 122°C  | Co. No. 62; Ej. B.16;<br>.2H <sub>2</sub> O.2C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub>             | Co. No. 63; Ej. B.4;<br>[S-(R*,R*)]; pf. 77-80°C  |
| 50 |  |  |   |
| 55 | Co. No. 64; Ej. B.5;<br>[S-(R*,R*)]; pf. 137-138°C   | Co. No. 65; Ej. B.1;<br>[2S-[1(R*),2R*]]   | Co. No. 66; Ej. B.5;<br>.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O;<br>[2S-[1(R*),2R*]]]; pf. 153-156°C |
| 60 |  |  |   |
| 65 |  |  |   |

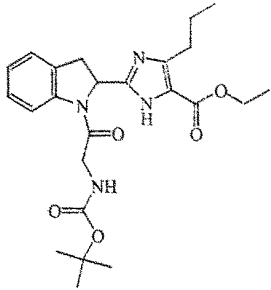
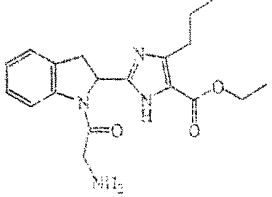
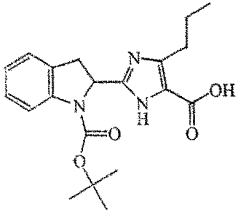
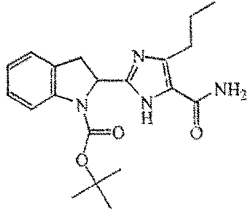
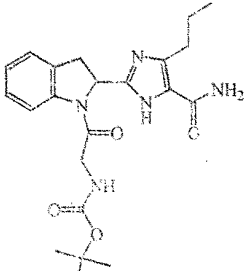
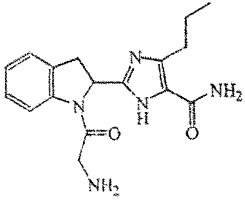
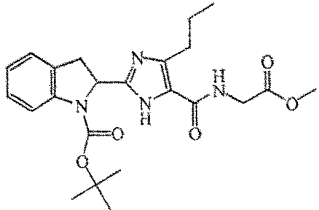
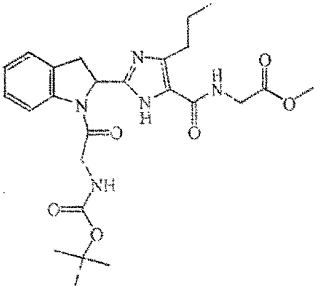
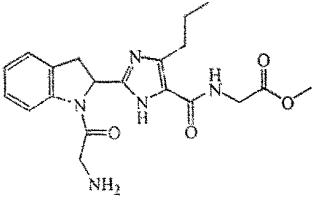
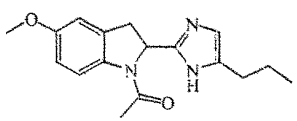
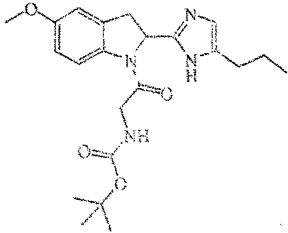
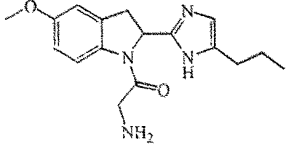
ES 2 287 185 T3

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Co. No. 67; Ej. B.1;<br/>pf. 100-104°C</p>   | <p>Co. No. 68; Ej. B.5;<br/>.HCl.H<sub>2</sub>O; pf. 152°C</p>                      | <p>Co. No. 69; Ej. B.1</p>  |
|                        |    |       |
| <p>Co. No. 70; Ej. B.5;<br/>.H<sub>2</sub>O; pf. 168-170°C</p>  | <p>Co. No. 71; Ej. B.2;<br/>.2KCl; pf. 189-191°C</p>                                | <p>Co. No. 72; Ej. B.1;<br/>pf. 168°C</p>   |
|                        |    |       |
| <p>Co. No. 73; Ej. B.5;<br/>.H<sub>2</sub>O.2C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; pf. &gt;300°C</p> | <p>Co. No. 74; Ej. B.2;<br/>pf. 191-192°C</p>                                       | <p>Co. No. 75; Ej. B.1;<br/>pf. 214-216°C</p>   |
|                       |   |     |
| <p>Co. No. 76; Ej. B.5;<br/>pf. 158-160°C</p>   | <p>Co. No. 77; Ej. B.11</p>   | <p>Co. No. 78; Ej. B.11</p>   |
|                      |  |    |
| <p>Co. No. 79; Ej. B.12;<br/>.2C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>                             | <p>Co. No. 80; Ej. B.3;<br/>pf. 179-181°C</p>                                       | <p>Co. No. 81; Ej. B.1</p>  |
|                      |  |    |
| <p>Co. No. 82; Ej. B.5;<br/>pf. 186-188°C</p>   | <p>Co. No. 83; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 84; Ej. B.5; .C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>;<br/>pf. 173-174°C</p> |
|                      |  |    |

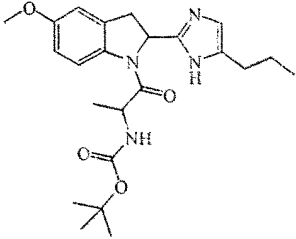
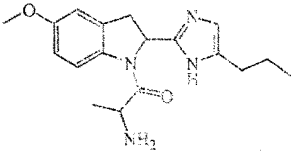
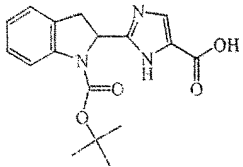
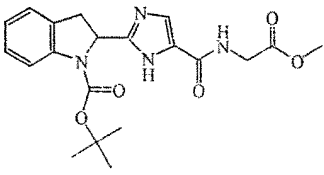
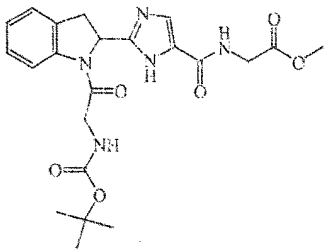
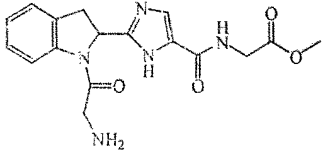
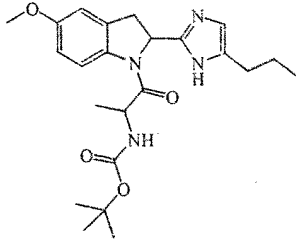
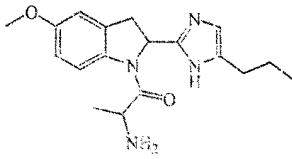
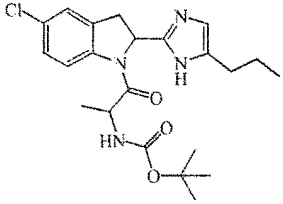
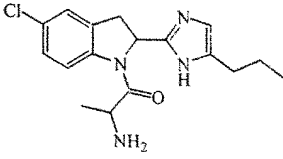
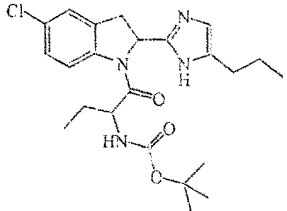
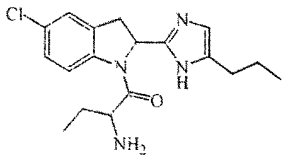
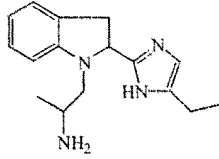
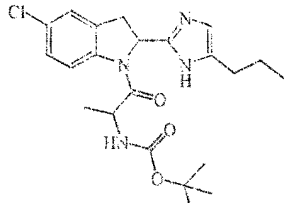
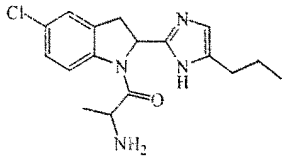
ES 2 287 185 T3

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Co. No. 85; Ej. B.10;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>                        | <p>Co. No. 86; Ej. B.2;<br/>pf. 225-226°C</p>                                       | <p>Co. No. 87; Ej. B.4;</p>   |
| <p>5<br/>10</p>  |    |    |
| <p>Co. No. 88; Ej. B.5;<br/>pf. 193-195°C</p>   | <p>Co. No. 89; Ej. B.8</p>  | <p>Co. No. 90; Ej. B.9;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>             |
| <p>15</p>        |    |    |
| <p>20</p> <p>Co. No. 91; Ej. B.6; pf.</p>   | <p>Co. No. 92; Ej. B.7;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>           | <p>Co. No. 93; Ej. B.2</p>  |
| <p>25</p>       |   |   |
| <p>30</p> <p>Co. No. 94; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>               | <p>Co. No. 95; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>           | <p>Co. No. 96; Ej. B.2</p>  |
| <p>35</p>      |  |  |
| <p>40</p> <p>Co. No. 97; Ej. B.4</p>  | <p>Co. No. 98; Ej. B.5;<br/>pf. 214-215°C</p>                                       | <p>Co. No. 99; Ej. B.3</p>  |
| <p>45</p>      |  |  |
| <p>50</p> <p>Co. No. 100; Ej. B.1;<br/>pf. 165-167°C</p>  | <p>Co. No. 101; Ej. B.5;<br/>pf. 197-198°C</p>                                      | <p>Co. No. 102; Ej. B.3</p>   |
| <p>55</p>      |  |  |
| <p>60</p>   |   |   |
| <p>65</p>   |   |   |

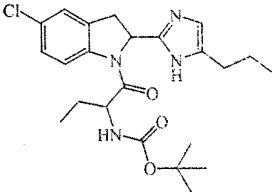
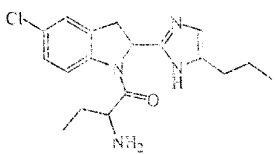
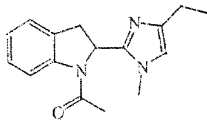
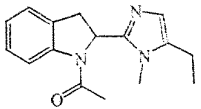
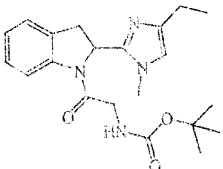
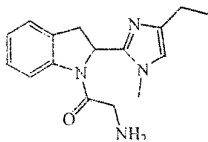
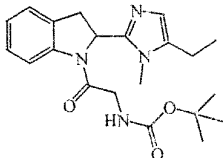
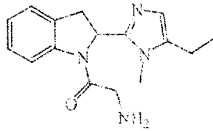
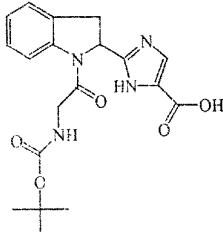
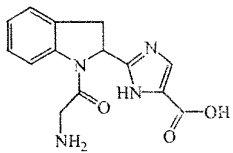
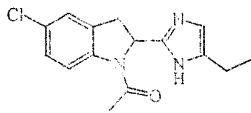
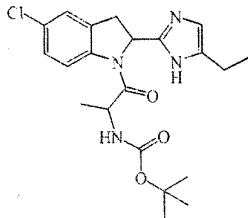
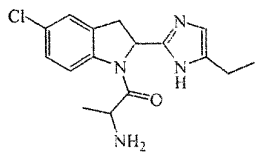
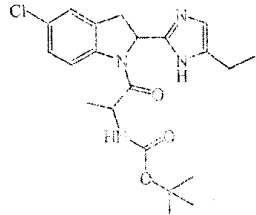
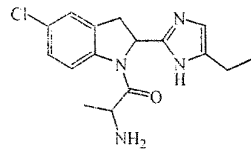
ES 2 287 185 T3

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>5</p>  <p>10</p>    |         |       |
| <p>15</p> <p>Co. No. 103; Ej. B.4</p>   | <p>Co. No. 104; Ej. B.5;<br/>C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; pf. 102-105°C</p> | <p>Co. No. 105; Ej. B.17</p>   |
| <p>20</p>  <p>25</p>   |         |       |
| <p>30</p> <p>Co. No. 106; Ej. B.18</p>  | <p>Co. No. 107; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 108; Ej. B.5;<br/>C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; pf. 124-131°C</p> |
| <p>35</p>  <p>40</p> |       |     |
| <p>45</p> <p>Co. No. 109; Ej. B.19</p>  | <p>Co. No. 110; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 111; Ej. B.5;<br/>C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; pf. 95-99°C</p>   |
| <p>50</p>  <p>55</p> |       |     |
| <p>60</p> <p>Co. No. 112; Ej. B.2;<br/>pf. 236-237°C</p>  | <p>Co. No. 113; Ej. B.1;<br/>pf.<br/>184-188°C</p>                                       | <p>Co. No. 114; Ej. B.5;<br/>C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>                |

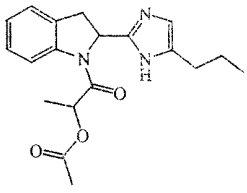
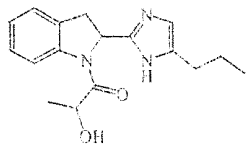
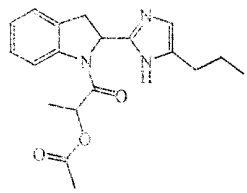
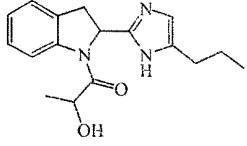
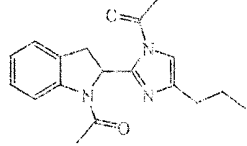
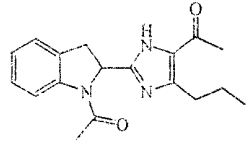
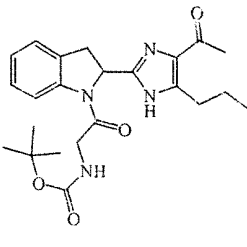
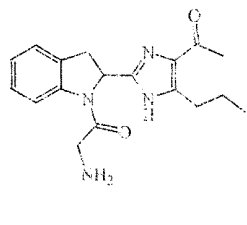
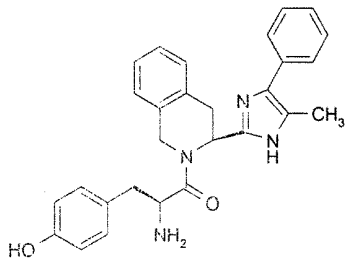
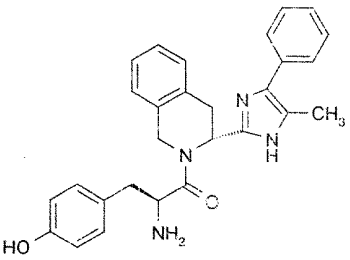
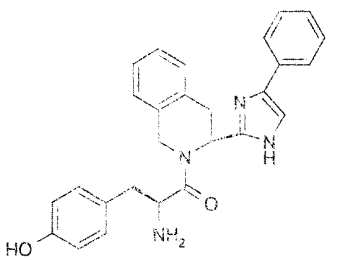
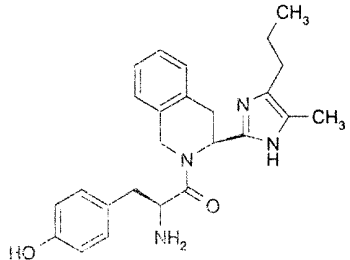
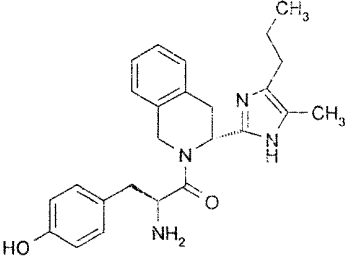
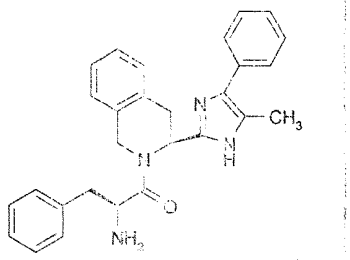
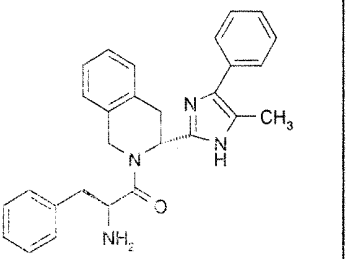
ES 2 287 185 T3

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>5</p>               |             |           |
| <p>10</p> <p>Co. No. 115; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>   | <p>Co. No. 116; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>  | <p>Co. No. 117; Ej. B.14</p>   |
| <p>15</p>              |             |           |
| <p>20</p> <p>Co. No. 118; Ej. B.15</p>  | <p>Co. No. 119; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 120; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>                   |
| <p>25</p>             |           |          |
| <p>30</p> <p>Co. No. 121; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2S-[1(R*),2R*]]</p>   | <p>Co. No. 122; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2S-[1(R*),2R*]]</p>  | <p>Co. No. 123; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>  |
| <p>35</p>            |           |         |
| <p>40</p> <p>Co. No. 124; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>   | <p>Co. No. 125; Ej. B.4;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>  | <p>Co. No. 126; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [2R-[1(S*),2R*]]</p>  |
| <p>45</p>            |           |         |
| <p>50</p> <p>Co. No. 127; Ej. B.24;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2S-[1(R*),2R*]]</p> | <p>Co. No. 128; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2S-[1(R*),2R*]]</p> | <p>Co. No. 129; Ej. B.5;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2S-[1(R*),2R*]]</p> |
| <p>55</p>   | <p>60</p>  | <p>65</p>  |

ES 2 287 185 T3

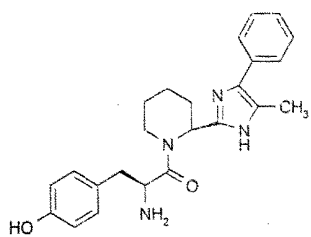
|  |  |  |
|--|--|--|
|             |             |           |
| <p>Co. No. 130; Ej. B.4;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2S-[1(R*),2R*]]</p> | <p>Co. No. 131; Ej. B.5;<br/>.HCl [2S-[1(R*),2R*]];<br/>pf. 235-240°C</p>                    | <p>Co. No. 132; Ej. B.13</p>   |
|             |             |           |
| <p>Co. No. 133; Ej. B.13</p>   | <p>Co. No. 134; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 135; Ej. B.5;<br/>pf 115-117°C</p>  |
|            |            |          |
| <p>Co. No. 136; Ej. B.1</p>  | <p>Co. No. 137; Ej. B.5;<br/>pf. 107-109°C</p>   | <p>Co. No. 138; Ej. B.20</p>   |
|           |           |         |
| <p>Co. No. 139; Ej. B.5; .C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p>                       | <p>Co. No. 140; Ej. B.2</p>  | <p>Co. No. 141; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2R-[1(S*),2R*]]</p> |
|           |           |         |
| <p>Co. No. 142; Ej. B.5;<br/>[2R-[1(S*),2R*]]</p>  | <p>Co. No. 143; Ej. B.1;<br/>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; [2S-[1(R*),2R*]]</p> | <p>Co. No. 144; Ej. B.5;<br/>[2S-[1(R*),2R*]]</p>  |

ES 2 287 185 T3

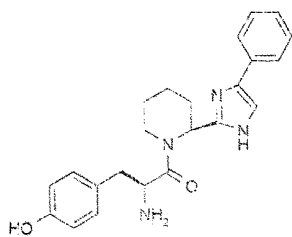
|   |   |   |
|---|---|---|
|    |      |    |
| <p>Co. No. 145; Ej. B.1;<br/>[2S-[1(R*),2R*]]</p>                                   | <p>Co. No. 146; Ej. B.21;<br/>[2S-[1(R*),2R*]]</p>                                    | <p>Co. No. 147; Ej. B.1;<br/>[2R-[1(S*),2R*]]</p>                                     |
|    |      |    |
| <p>Co. No. 148; Ej. B.21;<br/>[2R-[1(S*),2R*]]</p>                                  | <p>Co. No. 149; Ej. B.22</p>  | <p>Co. No. 150; Ej. B.23</p>  |
|   |     |   |
| <p>Co. No. 151; Ej. B.1</p>   | <p>Co. No. 152; Ej. B.5;<br/>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub></p> | <p>Co. No. 153; Ej. B.26</p>  |
|  |   |  |
| <p>Co. No. 154; Ej. B.26</p>  | <p>Co. No. 155; Ej. B.25</p>  | <p>Co. No. 156; Ej. B.26</p>  |
|  |   |  |
| <p>Co. No. 157; Ej. B.26</p>  | <p>Co. No. 158; Ej. B.26</p>  | <p>Co. No. 159; Ej. B.26</p>  |

5

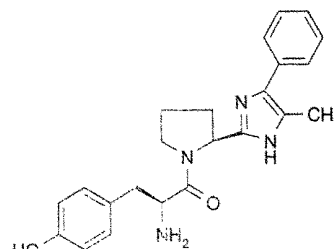
10



Co. No.160; Ej. B.26



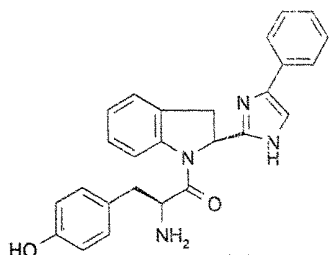
Co. No.161; Ej. B.25



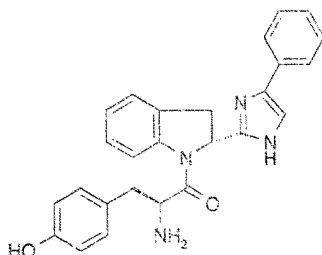
Co. No.162; Ej. B.26

15

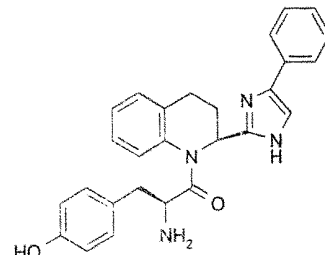
20



Co. No.163; Ej. B.25



Co. No.164; Ej. B.25

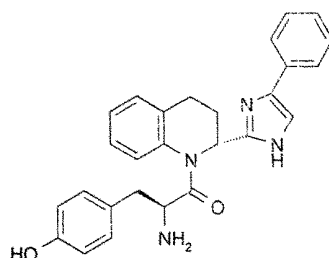


Co. No.165; Ej. B.25

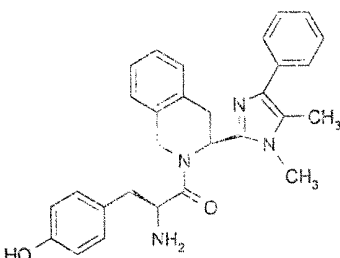
25

30

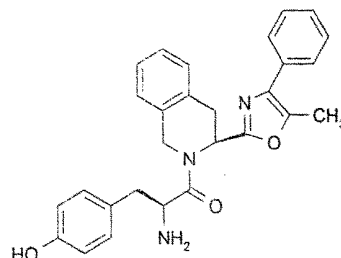
35



Co. No.166; Ej. B.25



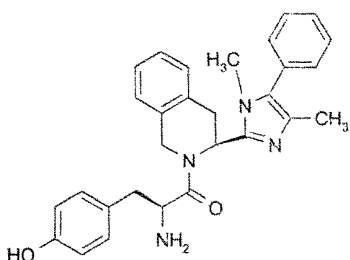
Co. No.167; Ej. B.25



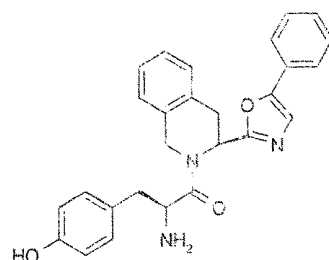
Co. No.168; Ej. B.25

40

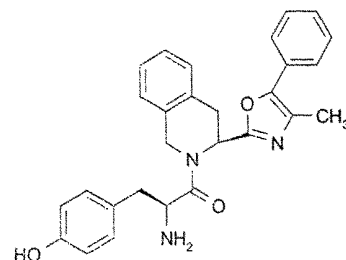
45



Co. No.169; Ej. B.25



Co. No.170; Ej. B.25

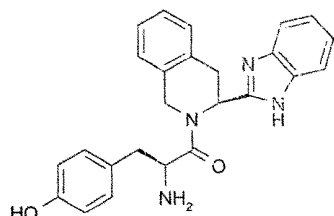


Co. No.171; Ej. B.25

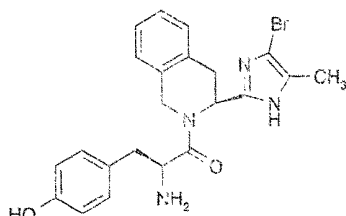
50

55

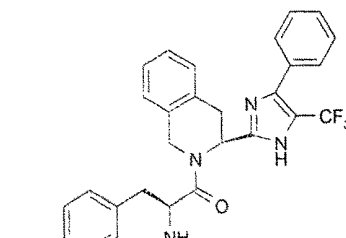
60



Co. No.172; Ej. B.25



Co. No.173; Ej. B.26



Co. No.174; Ej. B.26

65

|    |                      |                      |                      |
|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| 5  |                      |                      |                      |
| 10 | Co. No.175; Ej. B.26 | Co. No.176; Ej. B.26 | Co. No.177; Ej. B.26 |
| 15 |                      |                      |                      |
| 20 |                      |                      |                      |
| 25 | Co. No.178; Ej. B.26 | Co. No.179; Ej. B.26 | Co. No.180; Ej. B.26 |
| 30 |                      |                      |                      |
| 35 | Co. No.181; Ej. B.26 |                      |                      |

### Ejemplos farmacológicos

#### C.1. Inhibición de tripeptidil peptidasa II (TPP II)

Se midió la inhibición de TPP II empleando el procedimiento descrito por C. Rose y col., en Nature, 380, 403-409 (1996).

Se evaluó la actividad de TPP II empleando AAF-AMC 15  $\mu$ M como sustrato en una disolución tampón de fosfato de potasio 50 mM de pH 7,5 con DTT 1 mM y EGTA 1 mM. Se añadieron los compuestos a una concentración final de DMSO de 1%. Se midió la fluorescencia a 405 nm. Se expresó la potencia de los compuestos de fórmula (I) como el valor  $IC_{50}$ , es decir, la concentración necesaria para proporcionar una inhibición de 50%. Los compuestos 6, 10, 13, 15, 19, 22, 24, 28, 30, 44, 47, 48, 54, 55, 57, 61, 62, 66, 68, 70, 73, 76, 82, 84, 88, 90, 92, 95, 101, 104, 108, 111, 114, 116, 120, 122, 124, 126, 129, 131, 135, 142 y 144 presentan un valor de  $IC_{50}$  igual o menor que  $1 \cdot 10^{-5}$  M.

#### C.2. Ensayo de enlace con el receptor $\delta$ -opioideo de encéfalo de rata

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Chales River, Kingston, NY) mediante dislocación cervical, se retiró el encéfalo y se colocó inmediatamente en una disolución tampón de Tris HCl (50 mM, pH 7,4) enfriada en hielo. Se separaron los prosencéfalos del resto del encéfalo mediante transección coronal, comenzando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la unión protuberancial del mesencéfalo. Tras disección, los prosencéfalos se homogeneizaron en una disolución tampón de Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflón®. La fracción homogeneizada se diluye hasta una concentración de 1 g de tejido de prosencéfalo por 100 ml de disolución tampón de Tris y se centrifugó a 39.000 X G durante 10 minutos. El gránulo se re-suspendió en el mismo volumen de disolución tampón de Tris con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en forma de partículas se utiliza para los ensayos de enlace  $\delta$ -opioideo. Tras incubar con el ligando de péptido  $\delta$ -selectivo [ $^3$ H]DPDPE a 25°C, los contenidos del tubo se filtraron a través de láminas filtrantes Whatman GF/B sobre un dispositivo de cultivos celulares Brandel. Los tubos y los filtros se enjuagaron tres veces con 4 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se determinó la radioactividad asociada a los círculos de los filtros empleando un fluido de centelleo Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) en un contador de centelleo.

## ES 2 287 185 T3

Se usaron los datos para calcular bien el % de inhibición en comparación con el enlace de control (cuando se evalúa una única concentración del compuesto de ensayo) o un valor  $K_i$  (cuando se ensaya un intervalo de concentraciones).

El % de inhibición se calcula de la siguiente manera:

$$\left( 1 - \left[ \frac{(\text{dpm del compuesto de ensayo} - \text{dpm no específico})}{(\text{dpm total} - \text{dpm no específico})} \right] \right) \times 100\%$$

El valor de  $K_i$  se calcula empleando el programa de análisis de datos LIGAND (Munson, P.J. y Rodbard, D., Anal. Biochem., 107: 220-239, 1980).

### C.3. Ensayo de enlace del receptor $\mu$ -opioideo de encéfalo de rata

Se sacrificaron ratas Wistar macho (150-250 g, VAF, Chales River, Kingston, NY) mediante dislocación cervical, se retiró el encéfalo y se colocó inmediatamente en una disolución tampón de Tris HCl (50 mM, pH 7,4) enfriada en hielo. Se separaron los prosencéfalos del resto del encéfalo mediante transección coronal, comenzando dorsalmente en el colículo y pasando ventralmente a través de la unión protuberancial del mesencéfalo. Tras disección, los prosencéfalos se homogeneizaron en una disolución tampón de Tris en un homogeneizador de vidrio-Teflón®. La fracción homogeneizada se diluye hasta una concentración de 1 g de tejido de prosencéfalo por 100 ml de disolución tampón de Tris y se centrifugó a 39.000 X G durante 10 minutos. El gránulo se re-suspendió en el mismo volumen de disolución tampón de Tris con varios pulsos breves de un homogeneizador Polytron. Esta preparación en forma de partículas se utiliza para los ensayos de enlace  $\mu$ -opioideo. Tras incubar con el ligando de péptido  $\mu$ -selectivo [ $^3\text{H}$ ]DAMGO a 25°C, los contenidos del tubo se filtraron a través de láminas filtrantes Whatman GF/B sobre un dispositivo de cultivos celulares Brandel. Los tubos y los filtros se enjuagaron tres veces con 4 ml de HEPES 10 mM (pH 7,4) y se determinó la radioactividad asociada a los círculos de los filtros empleando un fluido de centelleo Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) en un contador de centelleo.

Se usaron los datos para calcular bien el % de inhibición en comparación con el enlace de control (cuando se evalúa una única concentración del compuesto de ensayo) o un valor  $K_i$  (cuando se ensaya un intervalo de concentraciones).

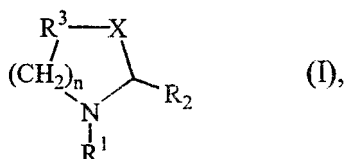
El % de inhibición se calcula de la siguiente manera:

$$\left( 1 - \left[ \frac{(\text{dpm del compuesto de ensayo} - \text{dpm no específico})}{(\text{dpm total} - \text{dpm no específico})} \right] \right) \times 100\%$$

El valor de  $K_i$  se calcula empleando el programa de análisis de datos LIGAND (Munson, P.J. y Rodbard, D., Anal. Biochem., 107: 220-239, 1980).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



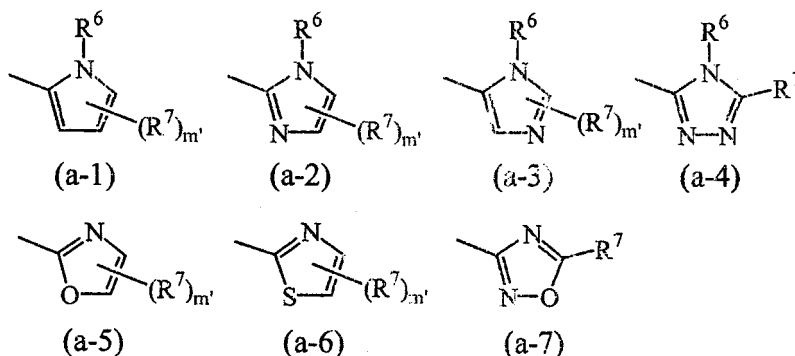
una de sus formas estereoquímicamente isoméricas o una de sus sales de adición aceptables farmacéuticamente, en el que

15 n es un número entero 0 ó 1;

20 X representa O; ó  $-(CR^4R^5)_m-$  en la que m es un número entero 1 ó 2;  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno de forma independiente hidrógeno ó alquilo- $C_{1-4}$ ;

25  $R^1$  es alquil- $C_{1-6}$ -carbonilo opcionalmente sustituido con hidroxí; alquiloxi- $C_{1-6}$ -carbonilo; aminoalquil- $C_{1-6}$ -carbonilo en el que el grupo alquilo- $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con cicloalquilo- $C_{3-6}$ ; mono y di(alquilo- $C_{1-4}$ ) aminoalquil- $C_{1-6}$ -carbonilo; aminocarbonilo sustituido con arilo; alquil- $C_{1-6}$ -carboniloxialquil- $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi- $C_{1-6}$ -carbonilaminoalquil- $C_{1-6}$ -carbonilo en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido con alquilo- $C_{1-4}$ ; un resto de aminoácido enlazado a través del grupo carbonilo; alquilo- $C_{1-6}$  sustituido con amino; o arilcarbonilo.

$R^2$  es un heterociclo de 5 miembros que se escoge entre



45 en la que

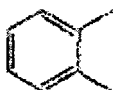
$m'$  es un número entero de 1 a 2;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo- $C_{1-4}$ ;

50  $R^7$  es de forma independiente uno de otro halo; amino; hidroxí; trifluorometilo; alquilo- $C_{1-6}$ ; alquilo- $C_{1-4}$  sustituido con hidroxí, hidroxícarbonilo, alquiloxi- $C_{1-4}$ -carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo- $C_{1-4}$ )aminocarbonilo, amino o mono- o di(alquilo- $C_{1-4}$ )amino; fenilo; aminocarbonilo; hidroxícarbonilo; alquiloxi- $C_{1-4}$ -carbonilo; alquilo- $C_{1-4}$ -carbonilo; o alquiloxi- $C_{1-4}$ -carbonilalquil- $C_{1-4}$ -aminocarbonilo;

55 o  $R^2$  es bencimidazol o bencimidazol sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, trifluorometilo, alquilo- $C_{1-4}$ , hidroxí, hidroxícarbonilo o alquiloxi- $C_{1-4}$ -carbonilo;

$R^3$  es un radical bivalente de fórmula



65 (b-1)

## ES 2 287 185 T3

en la que dicho (b-1) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, hidroxilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos cada uno de forma independiente entre halo, hidroxilo, ciano, alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub>, nitro, ciano y trifluorometilo;

5

arilo es fenilo, o fenilo sustituido con amino, nitro o hidroxycarbonilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0 y R<sup>3</sup> es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0, R<sup>3</sup> es un radical de fórmula (b-1) opcionalmente sustituido con halo o metoxi, y X representa -CH<sub>2</sub>- ó -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

15

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es (a-2); (a-4), (a-6) o (a-7).

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>1</sup> es alquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo, aminoalquil-C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un aminoácido.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25

7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se mezcla estrechamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

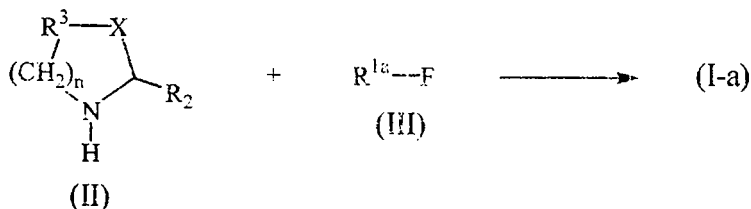
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en el que

30

a) se hace reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III) en un disolvente de reacción inerte y, de manera opcional, en presencia de una base apropiada, dando lugar a compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I),

35

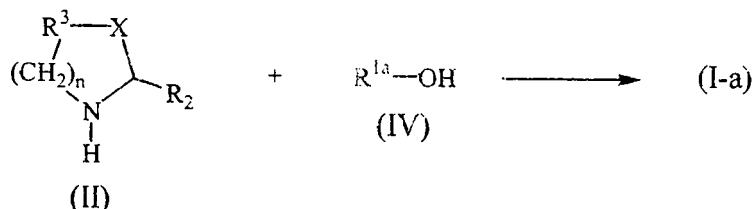


40

45 en la que R<sup>1a</sup> representa todos los sustituyentes R<sup>1</sup> diferentes de alquilo-C<sub>1-4</sub> sustituido con amino; o

b) se hace reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (IV), dando lugar a un compuesto de fórmula (I-a),

50



55

60 en el que en los esquemas de reacción anteriores, los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y el número entero n, son como se ha definido en la reivindicación 1; o

65 c) se convierten compuestos de fórmula (I) entre sí mediante reacciones de transformación conocidas en la técnica; o si se desea, se convierte un compuesto de fórmula (I) en una sal de adición ácida o, inversamente, se convierte una sal de adición ácida de un compuesto de fórmula (I) en una forma básica libre con álcali; y si se desea, preparar sus formas esterequímicamente isoméricas.