



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 436**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 215/00 (2006.01)

C07D 217/00 (2006.01)

C07D 253/00 (2006.01)

C07D 401/00 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 515/00 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02713374 .3**

86 Fecha de presentación : **07.01.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1363630**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Ligandos de receptor opiáceo kappa.**

30 Prioridad: **08.01.2001 US 755021**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE**
3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194
Research Triangle Park
North Carolina 27709, US

72 Inventor/es: **Carroll, F., Ivy;**
Thomas, James, B. y
Mascarella, S., Wayne

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

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

Ligandos del receptor opiáceo kappa.

5 **Antecedentes de la invención****Ámbito de la invención**

10 La presente invención se refiere a compuestos que se unen con alta afinidad y/o especificidad a receptores opiáceos kappa.

Antecedentes de la invención

15 El estudio de los compuestos que ejercen sus funciones mediante el sistema receptor opiáceo ha transcurrido durante casi ocho décadas. Aunque éste ha sido un esfuerzo amplio, la fuerza impulsora fundamental para este empeño se refiere a la eliminación o reducción del perfil de efectos secundarios producido por los opiáceos más frecuentemente utilizados o abusados morfina (1) y heroína (2) en la Figura 1. Entre los muchos efectos secundarios producidos por los compuestos 1 y 2, la adicción, tolerancia y depresión respiratoria son los de mayor preocupación cuando se considera el abuso de heroína. Aunque su uso decayó a finales de los 70, los aumentos tanto de pureza como de disponibilidad de esta droga han promovido un grave resurgimiento del uso ilegal. En el estudio y tratamiento del abuso de sustancias, los antagonistas de receptores opiáceos como naltrexona (3) (Fig. 1) han desempeñado un papel predominante. En los últimos años, los investigadores que estudian los mecanismos fisiológicos subyacentes a la adicción han buscado antagonistas selectivos de cada uno de los tres subtipos de receptor opiáceo mu, delta y kappa. Los extensos esfuerzos de investigación a lo largo de estas líneas condujeron al descubrimiento de varios de dichos compuestos, incluyendo los ejemplos ciprodimina (mu, 4), naltrindol (delta, 5) y norbinaltorfimina (kappa, 6) (Fig. 1). De los tres, el receptor kappa ha proporcionado sólo reluctantly antagonistas y, de los ejemplos conocidos, todos proceden de la modificación del prototipo norbinaltorfimina (nor-BNI, 6).

30 Portoghese en su trabajo pionero proporcionó no sólo antagonistas de kappa de segunda y tercera generación (5'-[(N2-butilamidino)metil]naltrindol (7) y C5'-guanidinilnaltrindol (GN1, 8), sino también evidencias convincentes de que el residuo Glu297 en la hélice 6 transmembrana del receptor kappa es el sitio orientador principal que influye en la selectividad kappa encontrada en 6-8 (Fig. 1). En términos del concepto de orientación de mensaje aplicado por Portoghese a las moléculas pequeñas opiáceas, es la funcionalidad amina pendiente (marcada con asteriscos en el esquema) presente en 6-8 la que funciona como elemento orientador de kappa al interactuar con el residuo Glu297 que está presente en el receptor kappa, pero no en el receptor mu.

40 En términos de tratamiento de abuso de sustancias, los antagonistas selectivos del receptor kappa han sido los menos estudiados principalmente debido a la limitada biodisponibilidad de 6 y sus análogos. Sin embargo, evidencias crecientes de que el sistema opiáceo kappa endógeno se opone a las acciones de agonistas de mu como 2, sugieren que los antagonistas selectivos del sistema receptor kappa podrían suprimir o eliminar los síntomas de abstinencia que surgen por un sistema receptor kappa sobreactivo, y por tanto promover la abstinencia y evitar la recidiva. Por lo tanto, sería de gran valor el desarrollo de antagonistas de kappa novedosos que posean perfiles farmacocinéticos mejorados.

45 Como resulta obvio a partir de los ejemplos anteriores, la subestructura de morfina de 3 ha servido como molde principal sobre el que se han construido los antagonistas selectivos. Contrariamente a estos esfuerzos, el trabajo de los inventores en este campo empezó a partir de la clase relativamente no estudiada de antagonistas opiáceos de *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina sustituida en N descubierta por Zimmerman y col. Los compuestos como 9a y 9b (Fig. 1) eran antagonistas opiáceos novedosos debido a que su actividad antagonista intrínseca no estaba mediada por la estructura de su sustituyente N (concretamente, los análogos de *N*-metilo (9a) y *N*-ciclopropilmetilo (9b) en la serie de fenilpiperidina son ambos antagonistas puros). Es más, no se ha descubierto ningún sustituyente N que convierta esta serie de compuestos en un agonista. Los compuestos 10-12 (Fig. 1) representan algunas de las estructuras ensayadas hasta la fecha. A este respecto, se ha demostrado recientemente por los inventores que los compuestos que portan el sustituyente en N *trans*-cinamilo, como se encuentra en 13 (Fig. 1), reproducían lo más estrechamente la potencia en el receptor opiáceo mu de los análogos sustituidos en N flexibles (10-12). De hecho, las potencias de receptor mu comparables demostradas por los análogos de *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina que poseen el resto *trans*-cinamilo condujeron a los inventores a especular que, en su conformación biológicamente activa, los compuestos tales como 10-12 tienen la cadena de conexión y anillo adjunto en su sustituyente en N extendidos lejos del nitrógeno de piperidina de manera consistente con el esqueleto de *trans*-cinamilo como se encuentra en 13.

60 Se han dado a conocer en el documento WO 99/45925 compuestos antagonistas y agonistas de receptor opiáceo que contienen un grupo piperidinilo o piperidinilo con puente.

65 En estudios más recientes que comparan la potencia y selectividad de receptores opiáceos ante cambios del sustituyente en N en esta serie de antagonistas, los inventores descubrieron 14-21 (Fig. 1). Estos compuestos se obtuvieron a partir de la selección de bibliotecas de compuestos que estaban sesgadas hacia la actividad antagonista opiácea mediante la incorporación de *trans*-(3,4)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina a cada ligando. En ensayos biológicos, se encontró que estos compuestos (14-21) poseían selectividad por el subtipo de receptor opiáceo kappa en ensayos de unión.

Resumen de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a receptores opiáceos kappa con alta afinidad.

5 Es otro objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a receptores opiáceos kappa con alta especificidad.

Es otro objeto de la invención proporcionar compuestos que se unan a receptores opiáceos kappa con alta afinidad y especificidad en ensayos funcionales.

10

Los objetos de la presente invención, y otros, se consiguen con compuestos de las estructuras descritas en la presente memoria, particularmente los compuestos 14-21, que tienen las ventajas anteriores. Según el conocimiento de los inventores, los compuestos 14, 18, 19 y 20 tienen la mayor afinidad y selectividad por el receptor opiáceo kappa de todos los compuestos reseñados hasta ahora (Tabla 1). El compuesto 14 se estudió también en el ensayo funcional de [³⁵S]GTPγS y, en particular, mantuvo la selectividad por kappa entre los ensayos de unión y funcional y mostró un valor de K_i de 0,006 nM para el receptor kappa y una relación de K_i de mu/kappa de 570 (Tabla 3).

15

Breve descripción de las figuras

20 Se obtendrá fácilmente una apreciación más completa de la invención y de muchas de las ventajas acompañantes de la misma en la medida de que la misma sea mejor entendida por referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se considera en conexión con los dibujos adjuntos, en los que:

Figura 1: estructura química de los compuestos (1)-(21);

25

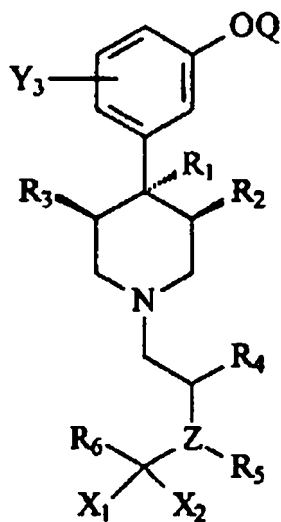
Figura 2: ruta sintética a los compuestos (14-20);

Figura 3: ruta sintética al compuesto 21.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona antagonistas opiáceos de kappa que se unen a receptores opiáceos de kappa con alta afinidad y/o especificidad. Los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula (I):

35



40

45

50

55

(I)

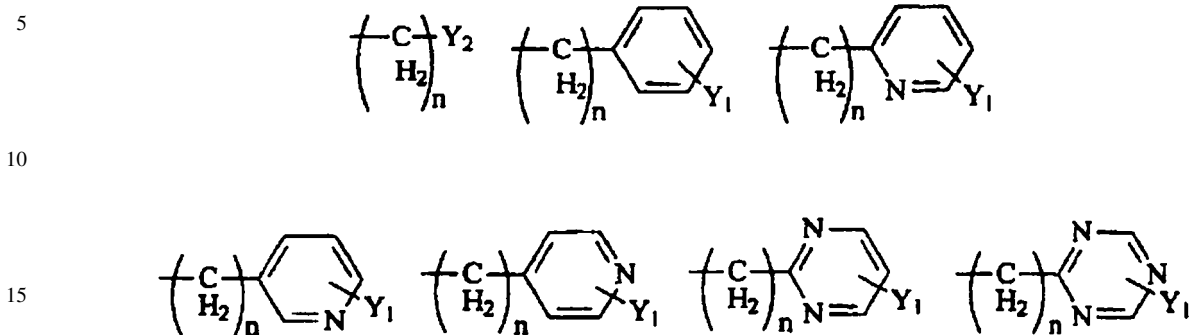
60

en la que Q es H o CO-alquilo C₁₋₈;

65

ES 2 300 436 T3

R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:



20 Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂(CH₂)_nY₂;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, COCH₂R₉;

25 Y₃ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂(CH₂)_nY₂;

R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

30 R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

en los que R₂ y R₃ pueden estar unidos conjuntamente formando un grupo alquilo C₂₋₈;

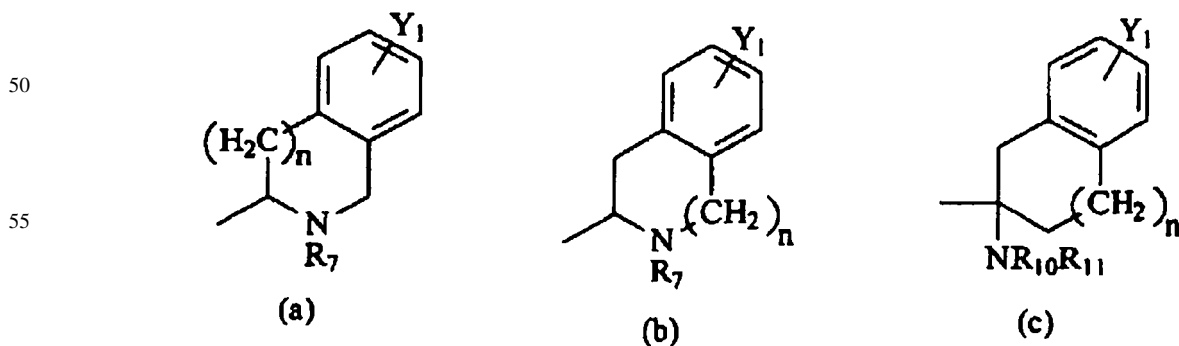
35 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquil C₁₋₈-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁, CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁ o CO₂-alquilo C₁₋₈;

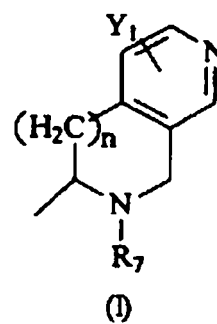
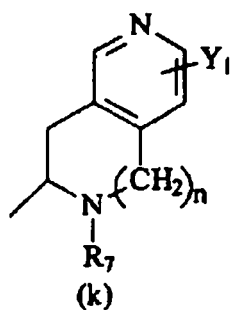
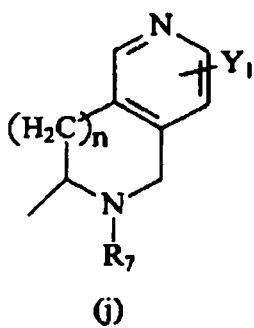
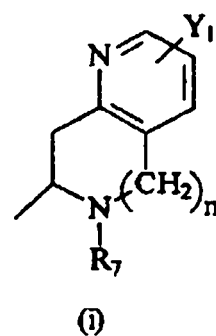
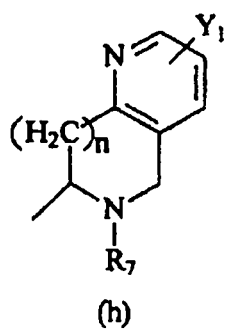
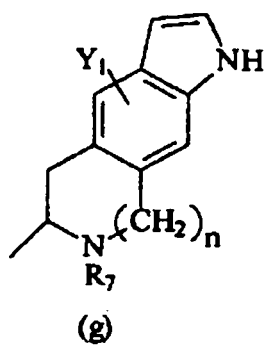
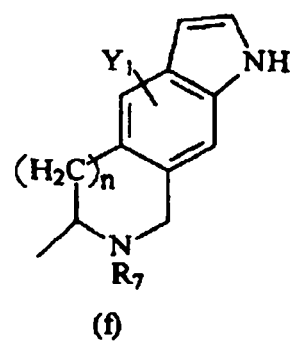
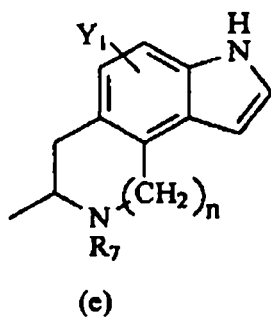
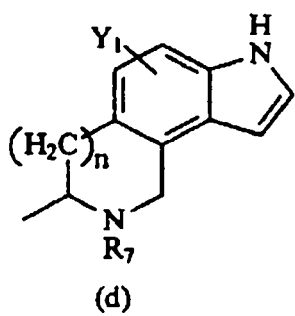
Z es N, O o S; cuando Z es O o S, no hay R₅;

40 R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁ (cuando Z es O o S, no hay R₅):

n es 0, 1, 2 ó 3;

45 R₆ es un grupo seleccionado del grupo constituido por las estructuras (a)-(bbb):



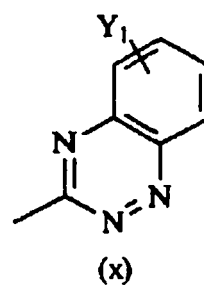
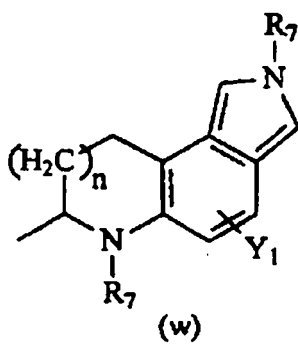
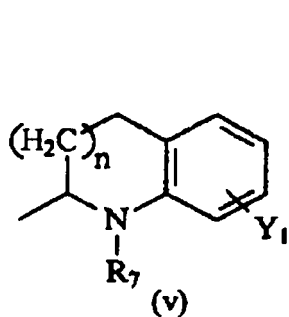
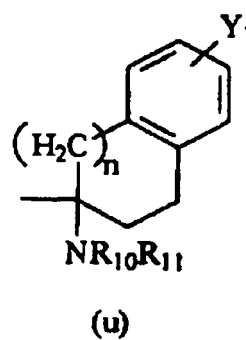
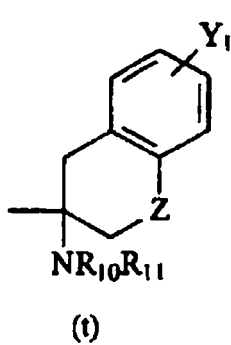
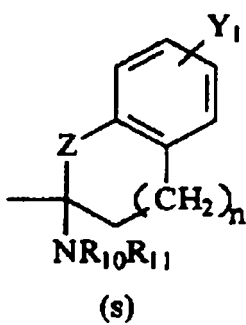
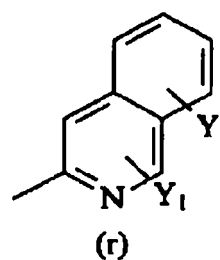
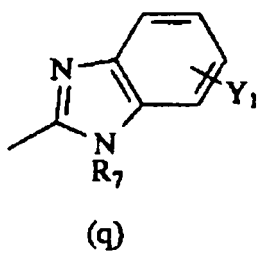
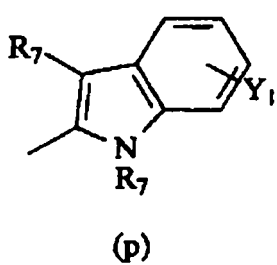
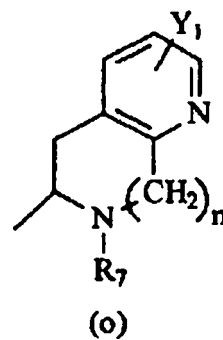
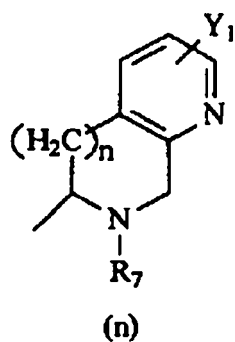
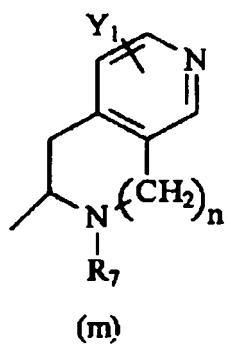


50

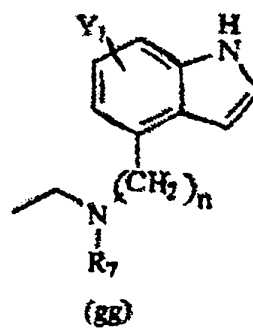
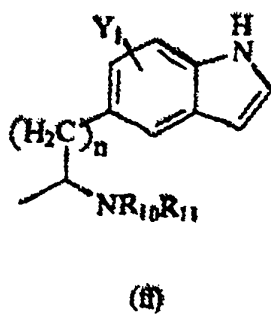
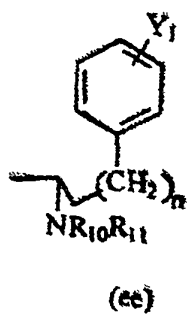
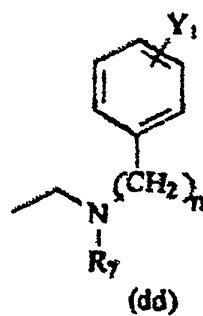
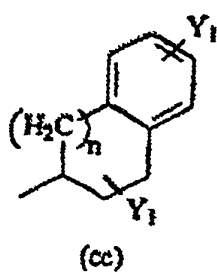
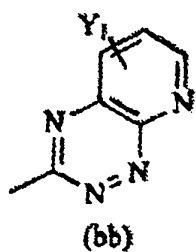
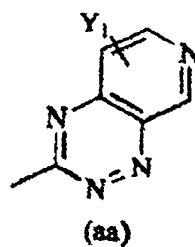
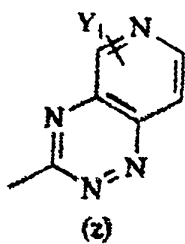
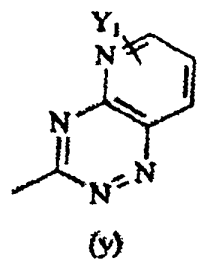
55

60

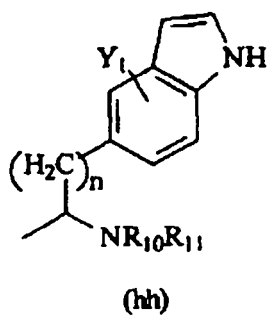
65



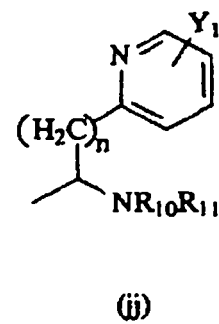
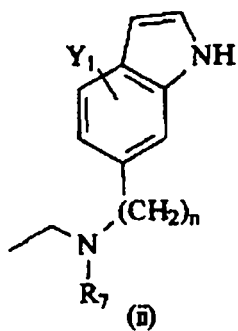
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

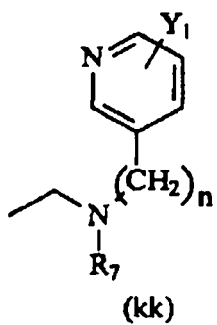


10

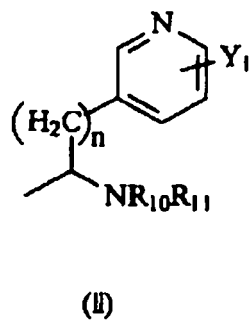


15

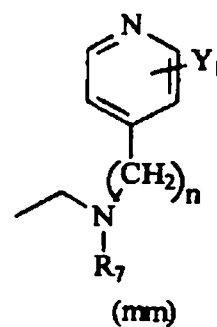
20



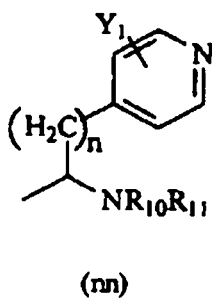
25



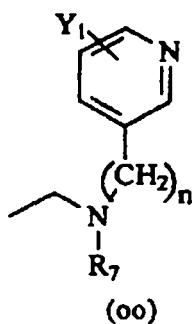
30



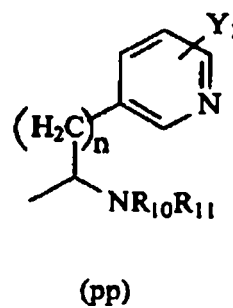
35



40



45



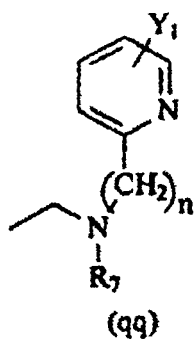
50

55

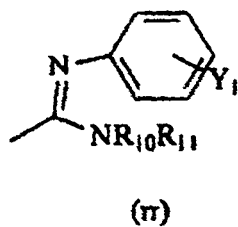
60

65

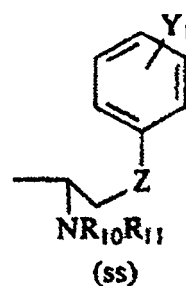
5



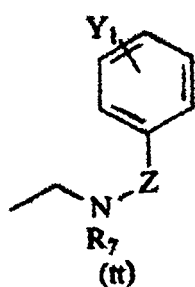
10



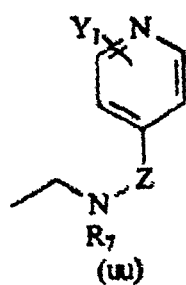
15



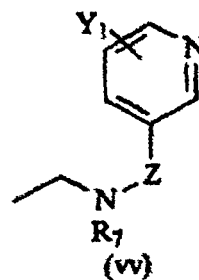
20



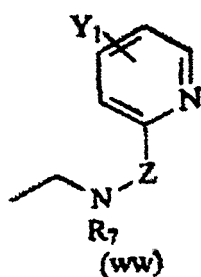
25



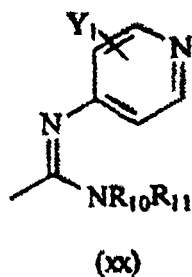
30



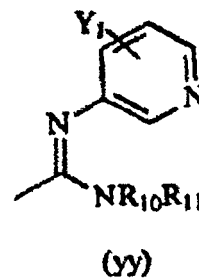
35



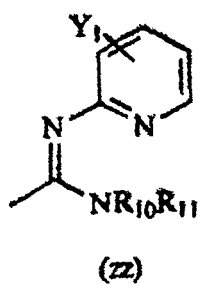
40



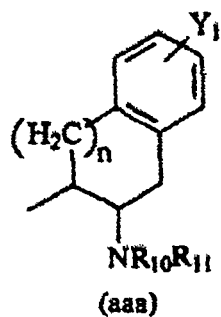
45



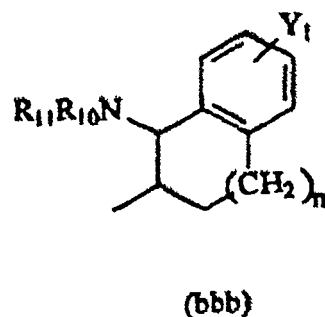
50



55



60



65

X₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈;

X₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈; o

ES 2 300 436 T3

X_1 y X_2 forman conjuntamente =O, =S, =NH;

R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{13}$, $CONR_{14}R_{15}$, $CH_2(CH_2)_n Y_2$, $C(=NH)NR_{16}R_{17}$;

5 R_8 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

10 R_9 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

R_{10} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

15 R_{11} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

R_{12} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

20 R_{13} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

25 R_{14} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

R_{15} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

30 R_{16} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

R_{17} es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} .

35 Preferiblemente, los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula I como se muestra anteriormente, en la que R_1 , R_4 , R_5 , Y_1 , Y_2 , Z , n , X_1 , X_2 y R_7 - R_{17} son como se indican anteriormente;

Y_3 es H;

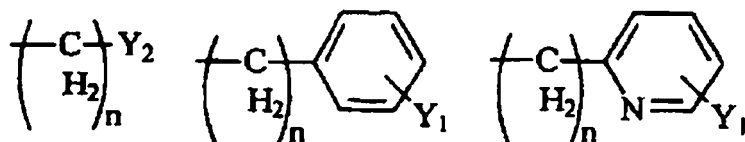
40 R_2 y R_3 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{3-8} , alquino C_{3-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 ; y

R_6 es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(cc) anteriores.

45 Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula I como se muestra anteriormente, en la que Y_1 , Y_2 , R_4 , R_5 , Z , n , X_1 , X_2 y R_8 - R_{15} son como se indican anteriormente;

R_1 es alquilo C_{1-8} ,

50



Y_3 es H;

60 R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-8} , en los que R_2 y R_3 no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R_6 es una fórmula seleccionada de las estructuras (a)-(r) mostradas anteriormente; y

65 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{13}$, $CONR_{14}R_{15}$ o $CH_2(CH_2)_n Y_2$.

ES 2 300 436 T3

Aún más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula I como se muestra anteriormente, en la que Y_1 , Z , n , X_1 , X_2 y R_8 - R_{15} son como se indican anteriormente;

5 R_1 es alquilo C_{1-8} ;

Y_2 es H, CF_3 , CO_2R_9 , alquilo C_{1-6} , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{13}R_{14}$, CH_2OH , CH_2OR_8 , $COCH_2R_9$;

Y_3 es H;

10 R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o metilo, en los que R_2 y R_3 no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R_4 es H, alquilo C_{1-8} , CO_2 -alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 y el estereocentro adyacente a R_4 está en una configuración (S);

15 R_5 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2CO_2 -alquilo C_{1-8} ;

R_6 es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(c) y (h)-(o);

20 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{13}$, $CONR_{14}R_{15}$ o $CH_2(CH_2)_nY_2$.

Lo más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son aquellos representados por la fórmula I como se muestra anteriormente, en la que Y_1 , Z , n , X_1 , X_2 y R_8 - R_{14} son como se indican anteriormente;

25 R_1 es metilo;

Y_2 es H, CF_3 , CO_2R_9 , alquilo C_{1-6} , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{13}R_{14}$, CH_2OH , CH_2OR_8 , $COCH_2R_9$;

Y_3 es H;

30 R_2 y R_3 son cada uno H o metilo, de tal modo que cuando R_2 es H, R_3 sea metilo y viceversa;

R_4 es alquilo C_{1-8} , CO_2 -alquilo C_{1-8} y el estereocentro adyacente a R_4 tiene una configuración (S);

35 R_5 es H;

R_6 es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por (a) y (b); y

40 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 o $CH_2(CH_2)_nY_2$.

Son el conjunto más preferido de compuestos los compuestos de fórmulas 14-21 como se muestran en la Fig. 1.

Como se utilizan a lo largo de esta descripción, los términos "grupo alquilo" o "radical alquilo" comprenden todos los isómeros estructurales de los mismos, tales como grupos y restos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. A menos que se indique otra cosa, todos los grupos alquilo descritos en la presente memoria pueden tener 1 a 8 átomos de carbono, incluyendo todos los valores y subintervalos específicos entre ellos tales como 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono.

El grupo alquenilo o grupo alquinilo puede tener uno o más dobles o triples enlaces, respectivamente. Como se apreciará fácilmente, cuando un grupo alquenilo o alquinilo está unido a un heteroátomo, no se forma un doble o triple enlace con el átomo de carbono unido directamente al heteroátomo.

El grupo arilo es un grupo arilo hidrocarbonado tal como un grupo fenilo, naftilo, fenantrenilo o antraceno, que puede tener uno o más sustituyentes grupo alquilo C_{1-4} .

55 Los compuestos de la presente invención son opiáceos que son preferiblemente antagonistas que son selectivos del receptor kappa. La selectividad κ/μ puede ser al menos de 2:1, pero es preferiblemente mayor, por ejemplo, al menos de 5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 100:1, 200:1 o incluso 500:1. La selectividad κ/μ puede ser al menos de 2:1, pero es preferiblemente mayor, por ejemplo, al menos de 5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 100:1, 200:1, 250:1, 500:1 o incluso 1000:1.

60 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, por ejemplo, según la secuencia de reacción mostrada en la Figura 2 y la Figura 3.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable mediante la protonación de las aminas con un ácido adecuado. El ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, acético, fumárico y fórmico.

ES 2 300 436 T3

Las selectividades de receptor discutidas anteriormente se determinan basándose en las afinidades de unión a los receptores indicados o su selectividad en ensayos funcionales opiáceos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para unirse a receptores opiáceos. Dicha unión puede conseguirse poniendo en contacto el receptor con una cantidad eficaz del compuesto de la invención. Por supuesto, dicha unión en contacto se realiza preferiblemente en un medio acuoso, preferiblemente a una fuerza iónica, pH, etc. fisiológicamente relevantes.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para tratar pacientes que tienen estados patológicos que se mejoran mediante la unión a receptores opiáceos o en cualquier tratamiento en el que se desee la supresión temporal del sistema receptor opiáceo kappa. Dichos estados patológicos incluyen adicción a opiáceos (tal como adicción a heroína) o adicción a cocaína. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también como agentes citotáticos, como agentes antimigraña, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como viricidas, para tratar diarrea, como antipsicóticos, como antiesquizofrénicos, como antidepresivos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antitabaquismo, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensivos, para tratar y/o prevenir la parálisis resultante de isquemia traumática, como neuroprotección general contra traumatismo isquémico, como coadyuvantes para el tratamiento con factor de crecimiento nervioso de hiperalgesia e injertos de nervio, como antidiuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos o para tratar la obesidad. Adicionalmente, los presentes compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante de L-dopa para el tratamiento de discinesia asociada al tratamiento con L-dopa.

Los compuestos pueden administrarse en una cantidad eficaz mediante cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular. Cuando se administran así, los compuestos de la invención pueden combinarse con cualquiera de los portadores y aditivos farmacéuticos bien conocidos que se utilizan habitualmente en dichas composiciones farmacéuticas. Para una discusión de las formas de dosificación, portadores, coadyuvantes, farmacodinámica, etc., véase Kirk-Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 4ª edición, vol. 18, 1996, pág. 480-590, incorporado a la presente memoria como referencia. El paciente es preferiblemente un mamífero, prefiriéndose especialmente pacientes humanos. Las cantidades eficaces se determinan fácilmente por los expertos en la técnica. Los estudios por los presentes inventores no muestran toxicidad ni letalidad por los presentes compuestos a cantidades de hasta 300 mg/kg en ratones.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una dosificación única al día, o en forma de dosificaciones múltiples al día. Cuando se administran como dosificaciones múltiples, las dosificaciones pueden ser dosis iguales o dosis de cantidad variable, basándose en el tiempo entre las dosis (concretamente, cuando haya un tiempo largo entre dosis, tal como durante la noche al dormir, la dosis administrada será mayor para permitir que el compuesto esté presente en la corriente sanguínea del paciente durante el periodo de tiempo más largo a niveles eficaces). Preferiblemente, el compuesto y las composiciones que contienen el compuesto se administran a una dosis única o de 2-4 dosis iguales al día.

Las composiciones adecuadas que contienen los presentes compuestos comprenden adicionalmente un portador fisiológicamente aceptable tal como agua o portadores sólidos farmacéuticos convencionales y, si se desea, uno o más tampones y otros excipientes.

45 Ejemplos

Habiéndose descrito en general esta invención, puede obtenerse una comprensión adicional con referencia a ciertos ejemplos específicos que se proporcionan en la presente memoria sólo con fines de ilustración, y que no se pretende que sean limitantes a menos que se especifique otra cosa.

50 Química

El acoplamiento de (3*R*,4*R*)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (22) con L-valina protegida con *tert*-butoxicarbonilo (protegida con Boc) utilizando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) en THF y la retirada del grupo protector Boc con ácido trifluoroacético (TFA) en cloruro de metileno, seguido de reducción utilizando una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano (THF), proporcionó la amina intermedia 3-[1-(2*S*-amino-3-metilbutil)-3*R*,4*R*-dimetil-4-piperidinil]fenol (23) con 74% de rendimiento (Figura 2). A partir de este intermedio versátil, se derivó (3*R*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]-metil)-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (14), (3*S*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil)-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (15) y (3*R*)-*N*-((1*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil)-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (16) acoplando en primer lugar con ácido Boc-D-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (para 14), ácido Boc-L-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (para 15) o ácido Boc-D-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (para 16) respectivamente, seguido de la retirada de los grupos protectores Boc con TFA como se describe anteriormente. El tratamiento del compuesto intermedio (3*R*)-7-hidroxi-3-[[[(1*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]carbonil)-3,4-dihidrohidro-2(1*H*)-isoquinolin-carboxilato de *tert*-butilo (24) con hidruro de litio y aluminio en THF a reflujo, seguido de un procesamiento básico, proporcionó (3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-

ES 2 300 436 T3

metilpropil)amino]metil}-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol (20). Los compuestos (3*R*)-2-(*N,N*-dimetilglicil)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[[*(3R,4R)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (17), (3*S*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[[*(3R,4R)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (18) y (3*R*)-3-[[*(1S)*-1-[[*(3R,4R)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol (19) se derivaron cada uno de (3*R*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[[*(3R,4R)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (14) mediante diferentes rutas sintéticas. Por ejemplo, el compuesto 19 se preparó reduciendo 14 con borano en THF como se describe anteriormente. El compuesto 18 se preparó tratando 14 con formalina y triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de un procesamiento básico. El compuesto 17 se preparó a partir de 14 mediante un acoplamiento mediado por BOP con *N,N*-dimetilglicina. Como se muestra en la Figura 3, se preparó el compuesto (3*R*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[[*(3S,4S)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (21) según la misma ruta sintética utilizada para obtener 14. Por tanto, el acoplamiento de (-)-(3*S,4S*)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (25) con *L*-valina protegida con *tert*-butoxicarbonilo utilizando reactivo BOP en THF y la retirada del grupo protector Boc con TFA, seguido de reducción con borano, proporcionó el intermedio amina 3-[1-(2*S*-amino-3-metilbutil)-3*S,4S*-dimetil-4-piperidinil]fenol (26). El acoplamiento con ácido Boc-*D*-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico proporcionó (3*R*)-7-hidroxi-3-[[*(1S)*-1-[[*(3S,4S)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]-metil]-2-metilpropil)amino]carbonil]-3,4-dihidrohidro-2(1*H*)-isoquinolincarboxilato de *tert*-butilo (27), que proporcionó después (3*R*)-7-hidroxi-*N*-((1*S*)-1-[[*(3S,4S)*-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolincarboxamida (21) después de la retirada del grupo protector Boc con TFA como se describe anteriormente.

Biología

Se determinaron las afinidades de unión de los antagonistas de kappa novedosos 14-21 y el antagonista de kappa patrón nor-BNI (6) en los receptores opiáceos mu, delta y kappa utilizando ensayos de unión competitiva siguiendo procedimientos reseñados anteriormente, Tabla 1. Las medidas de antagonismo se obtuvieron controlando la capacidad de compuestos de ensayo seleccionados de inhibir la estimulación de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S producida por los agonistas selectivos (D-Ala²,MePhe⁴,Gly-ol⁵)encefalina (DAMGO, receptor mu), (+)-4-[(*αR*)-*α*-(2*S,5R*)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-metoxibencil]-*N,N*-dietilbenzamida (SNC-80, delta) y 5*α,7α,8β*-(-)-*N*-metil-*N*-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida (U69.593, kappa) en núcleo caudado de conejillo de indias (Tabla 2) y en receptores humanos clonados, Tabla 3.

Resultados y discusión

La inspección de los datos de unión en la Tabla 1 para el antagonista patrón nor-BNI (6) indica que tiene una afinidad mucho mayor por el receptor kappa ($K_i = 1,09$) respecto al receptor mu ($K_i = 65$) o el receptor delta ($K_i = 86$). Por tanto, en este ensayo el antagonista de kappa patrón se comporta como se esperaba con una selectividad de 60 veces por el receptor kappa frente al receptor mu y una selectividad de 79 veces por el receptor kappa frente a delta. La comparación de los datos para los compuestos novedosos 14-21 revela que todos estos compuestos poseen una selectividad delta/kappa superior respecto a 6 y muchos poseen una selectividad mu/kappa superior. En términos de afinidad de unión al receptor kappa, muchos de los compuestos novedosos, por ejemplo, 14 y 18-20, poseen mucha mayor afinidad que el antagonista de kappa patrón nor-BNI (6). Además, 18-20 son mucho más selectivos por el receptor kappa respecto a mu y delta. Con un valor de K_i de 2,1 nM en el receptor kappa, el compuesto 16 es ligeramente menos potente que nor-BNI (6); sin embargo, es también mucho más selectivo por el receptor kappa. Los compuestos 15 y 21, que son diastereómeros de 14, poseen una afinidad más débil por el receptor kappa y/o menos selectividad. Estos descubrimientos muestran la novedad de 14 y sus análogos.

En un ensayo funcional que utiliza membranas de conejillo de indias (Tabla 2), el antagonista patrón nor-BNI (6) muestra un aumento de 28 veces en su K_i respecto a la observada en el ensayo de unión. Sin embargo, en los receptores mu y delta, las K_i de 6 de 16,7 nM y 10,2 nM representan sólo aumentos de 4 y 8,5 veces, respectivamente. En general, esto se traduce en un aumento significativo de la selectividad de mu frente a kappa y delta frente a kappa en este ensayo respecto a su actuación en el ensayo de unión. El compuesto novedoso 14 muestra también una mejora en su K_i por el receptor kappa en este ensayo respecto al ensayo de unión ($K_i = 0,02$ nM). Unido a la observación de que la K_i por el compuesto (14) en los receptores mu o delta no aumenta sustancialmente, da como resultado una selectividad de mu frente a kappa de más de 100 veces y una selectividad por el receptor delta frente a kappa sin precedentes de >15.000 veces.

En el ensayo funcional más relevante que utiliza receptores opiáceos humanos clonados, el antagonista novedoso 14 demuestra un aumento de 3,4 veces en la afinidad por el receptor kappa respecto al ensayo funcional que utiliza membranas de conejillo de indias. Esto representa una mejora general de 53 veces en la K_i del receptor kappa en comparación con el ensayo de unión, y como antes, hay un pequeño desplazamiento de K_i por los receptores mu o delta. Esto impulsa eficazmente las selectividades del compuesto 14 a 570 y >16.000 veces para mu frente a kappa y delta frente a kappa, respectivamente. En este ensayo, se observa entonces que el antagonista novedoso 14 se tanto más selectivo como más potente que el antagonista patrón nor-BNI (6), que muestra una selectividad de mu frente a kappa y de delta frente a kappa de sólo 225 y 172 veces, respectivamente. En consecuencia, el compuesto 14 es, en este ensayo, el antagonista selectivo de receptor opiáceo kappa más potente identificado hasta ahora.

Conclusiones

Los datos de unión al receptor opiáceo para los compuestos 14-21 mostraron una novedosa e inesperada alta afinidad y selectividad por el receptor opiáceo kappa. Por ejemplo, el compuesto 18, que posee una estructura completamente diferente de nor-BNI, es 20 veces más potente que el compuesto de referencia nor-BNI (6) y posee mucha mayor selectividad. De forma más importante, la comparación de 14 con nor-BNI en dos ensayos funcionales muestra que esta clase novedosa de antagonistas de kappa exhibe también un grado aún mayor de inesperadamente alta afinidad y selectividad por el receptor kappa en estos ensayos. Las estructuras novedosas de los compuestos 14-21 y la inesperadamente alta afinidad y selectividad demostradas por esta nueva clase de compuestos por el receptor kappa son suficientes para garantizar la definición de 14 y sus análogos como estructuras prototípicas que podrían utilizarse para el diseño de antagonistas de kappa potentes y selectivos adicionales.

TABLA 1

Resultados de unión de radioligando a los receptores opiáceos mu, delta y kappa para el compuesto patrón nor-BNI (6) y los antagonistas de kappa novedosos 14-21

Compuesto	K _i (nM ± EE)			μ/κ	δ/κ
	μ	δ	κ		
6, nor-BNI	[³ H] DAMGO ^a	[³ H] DADLE ^b	[³ H] U69.593 ^c		
	65,06±5,6	86±7,3	1,09±0,14	60	79
14	3,73±0,17	301±50	0,32±0,05	12	940
15	596±29	>4.900	9,8±1,6	61	500
16	775±75	>4.900	2,1±0,17	369	>2.333
17	164±10,5	>3.400	15±1,2	11	>219
18	37±1,4	616±59	0,053±0,03	700	11.622
19	107±11	5.572±713	0,63±0,05	170	8.844
20	59±2,5	2.231±187	0,55±0,04	107	4.056
21	138±8	144±15	17,5±2,5	7,8	8,2

^a [³H] DAMGO (D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵) encefalina. Ligando tritiado selectivo del receptor opiáceo μ. ^b [³H] DADLE [(D-Ala², D-Leu⁵) encefalina]. Ligando tritiado selectivo del receptor opiáceo δ. ^c [³H] U69.593 {[³H] (5α, 7α, 8β) - (-) - N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida}. Ligando tritiado selectivo del receptor opiáceo κ

ES 2 300 436 T3

TABLA 2

Inhibición mediante antagonistas de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S en núcleo caudado de conejillo de indias estimulada por los agonistas selectivos de subtipo de receptor opiáceo DAMGO (μ), SNC80 (δ) y U69.593 (κ)

5

K _i funcional aparente (nM ± EE)					
Compuesto	μ	δ	κ	μ/κ	δ/κ
	DAMGO ^a	DADLE ^b	U69.593 ^c		
6, nor-					
BNI	16,7±1,5	10,2±1,0	0,038±0,005	439	268
14	2,16±0,75	>300	0,02±0,002	108	>15.000

^a DAMGO [(D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵)encefalina]. Agonista selectivo del receptor opiáceo μ. ^b SNC-80, ([(+)-4-[αR)-α-(2S,5R)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-metoxibencil]-N,N-dietilbenzamida). Agonista selectivo del receptor opiáceo delta. ^c U69.593 [(5α,7α,8β)-(-)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida]. Agonista selectivo del receptor opiáceo κ

10

15

20

25

30

TABLA 3

Inhibición por antagonistas de la unión de [35S]GTP-γ-S en receptores opiáceos humanos clonados estimulada por los agonistas opiáceos selectivos DAMGO (μ), SNS-80 (δ) y U69.593 (κ)

35

40

45

50

55

60

65

K _i funcional aparente (nM ± EE)					
Compuesto	μ	δ	κ	μ/κ	δ/κ
	DAMGO ^a	DADLE ^b	U69.593 ^c		
6, nor-					
BNI	15,8±5,7	12,1±3,1	0,07±0,03	225	172
14	3,42±0,83	>100	0,006±0,001	570	>16.667

^a DAMGO [(D-Ala², MePhe⁴, Gly-ol⁵)encefalina] es un agonista selectivo del receptor opiáceo μ. La K_i funcional aparente es la concentración de cada compuesto necesaria para producir un 50% de atenuación de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S estimulada por DAMGO (10 μm)

^b SNC-80, ([(+)-4-[αR)-α-(2S,5R)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil]-3-metoxibencil]-N,N-dietilbenzamida) es un agonista selectivo del receptor opiáceo delta. La K_i funcional aparente es la concentración de cada compuesto necesaria para producir un 50% de atenuación de la unión

de [³⁵S]GTP-γ-S estimulada por SNC80 (10 μm)
 ° U69.593 [(5α,7α,8β)-(-)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-
 1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]bencenoacetamida]. Agonista
 selectivo del receptor opiáceo κ. Concentración funcional
 aparente de cada compuesto necesaria para producir un 50%
 de atenuación de la unión de [³⁵S]GTP-γ-S estimulada por
 U69.593 (10 μm)

Parte experimental

3-[1-(2S-Amino-3-metilbutil)-3R,4R-dimetil-4-piperidinil-fenol (23). Se combinaron (+)-(3R,4R)-dimetil-4-(3-hidroxi-fenil)piperidina (22) (11,5 mmol), L-valina protegida con *tert*-butoxicarbonilo (11,5 mmol) y reactivo BOP (11,5 mmol) en THF (150 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a esto inmediatamente trietilamina (TEA) o diisopropil-etilamina (25,3 mmol). Después de agitar durante 1 h, se vertió la mezcla de reacción en etiléter (500 ml) y agua (150 ml) en un embudo de decantación. Se agitó la mezcla y se retiró la fase acuosa. Se repitió este procedimiento utilizando 150 ml de NaHCO₃ saturado y 150 ml de salmuera. Se diluyó la fase orgánica con hexano hasta turbidez y se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida, después se disolvió en 100 ml de cloroformo (almacenado sobre K₂CO₃) y se concentró de nuevo. Se dispuso esto en un sistema de alto vacío para retirar el disolvente residual, proporcionando un sólido espumoso amarillo blanquecino.

Después de permanecer a vacío en la bomba durante una noche, se disolvió este material no purificado en cloruro de metileno (45 ml) y se enfrió a -20°C (metanol/hielo). Se añadió a esto ácido trifluoroacético puro en porciones de 10 ml durante 2 min, proporcionando una adición total de 30 ml. Se agitó toda la mezcla durante exactamente 30 min y después se retiró el baño de enfriamiento durante exactamente 30 min. En este punto, se vertió la mezcla de reacción en un vaso de precipitados de 1 l que contenía una barra de agitación grande y una mezcla rápidamente agitada de disolución saturada de bicarbonato (400 ml) y cloroformo (150 ml). Después de completar la adición, se verificó que el pH de la mezcla era 10 y se ajustó con bicarbonato de sodio sólido si era necesario. Se vertió esta mezcla en un embudo de decantación. Se aclaró cualquier compuesto orgánico precipitado en el embudo de decantación utilizando una pequeña cantidad de metanol. Se aclaró después el vaso de precipitados con una pequeña cantidad de agua, que se añadió al embudo de decantación. Se agitaron las fases, se separaron y se extrajo la fase acuosa cinco veces adicionales utilizando cloruro de metileno:THF 3:1. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se dispuso después el material en una bomba de alto vacío, proporcionando un sólido espumoso amarillo.

Se disolvió en THF (150 ml) el material no purificado de la etapa de desprotección y se enfrió a -20°C (metanol/hielo). Se añadió gota a gota a esta mezcla agitada una disolución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo 2 M en THF (150 mmol). Se calentó después la disolución a reflujo y se mantuvo durante 3 h, después de dicho tiempo se enfrió la disolución a -20°C y se añadió a ésta cuidadosamente gota a gota metanol (72 ml). Se agitó esta mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron 16,4 ml de HCl 1 M en etiléter, se dejó agitar la disolución durante 30 min y se retiraron los disolventes en un rotavapor. Se repartió el residuo resultante entre cloruro de metileno:tetrahidrofurano 3:1 y agua, se ajustó el pH a 10 con bicarbonato de sodio saturado, se saturó la fase acuosa con cloruro de sodio y se extrajo varias veces con cloruro de metileno:tetrahidrofurano 3:1. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente. Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que se preparó empaquetando en suspensión con cloroformo. Se cargó el compuesto impuro en la columna en forma de una disolución de cloroformo. La elución procedió con cloroformo puro seguido de 3% de metanol hasta 10% de metanol en cloroformo, según fuera necesario para eluir los compuestos deseados. Se combinaron las fracciones de producto y se retiró el disolvente en un rotavapor. Se disolvió este material en el mínimo de acetato de etilo caliente y se dejó cristalizar. Se aisló el material cristalino mediante filtración, seguido de lavado con una pequeña cantidad de acetato de etilo enfriado con hielo, y se utilizó directamente en la siguiente etapa después de secar durante una noche en una estufa a vacío. RMN-¹H (MeOH-d₄) δ 7,126-7,062 (t, 1H), 6,769-6,735 (m, 2H), 6,603-6,558 (m, 1H), 2,657-2,179 (m, 8H), 2,000 (s a, 1H), 1,583-1,502 (m, 2H), 1,294 (s, 3H), 0,978-0,912 (c, 6H), 0,789-0,761 (d, 3H); RMN-¹³C (MeOH-d₄) δ 158,5, 153,3, 130,1, 117,8, 113,8, 113,3, 63,4, 55,8, 54,1, 53,3, 40,0, 39,5, 33,1, 31,9, 28,1, 19,6, 19,2, 16,8. EM (electropulverización) M+1= 291.

(3R)-7-Hidroxi-3-[[[(1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxi-fenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]-carbonil]-3,4-dihidrohidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de *tert*-butilo (24). Se añadió reactivo BOP sólido (1,65 g, 3,75 mmol) a una disolución de 23 (0,943 g, 3,25 mmol), ácido Boc-D-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico (1,00 g, 3,41 mmol) y trietilamina (1,57 ml, 11,2 mmol) en THF seco (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con Et₂O (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, seguido de agua, y se recogió después la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se retiró el disolvente a

presión reducida. Se purificó después el producto mediante cromatografía ultrarrápida (50% de (80% de CHCl_3 :18% de CH_3OH :2% de NH_4OH) en CHCl_3), proporcionando 1,52 g (83%) de 24 en forma de una espuma blanca. RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,14 (t, 1H, J= 8,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J= 7,0 Hz), 6,75 (m, 2H), 6,63 (m, 3H), 5,74 (a, 1H), 4,81 (a, 1H), 4,57 (a, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,92 (a, 1H), 3,27 (d, 1H, J= 14,9 Hz), 2,94 (dd, 1H, J= 6,2, 15,5 Hz), 2,47-2,16 (m, 5H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,85 (d, 3H, J= 6,2 Hz), 0,80 (d, 3H, J= 6,8 Hz), 0,79 (m, 3H).

(3R)-7-Hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinilmetil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (14). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (16,4 ml, 212 mmol) durante 10 min a una disolución de 24 (1,00 g, 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 ml) a -20°C . Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (50% de (80% de CHCl_3 :18% de CH_3OH :2% de NH_4OH) en CHCl_3), proporcionando 14 (0,801 g, 97%) en forma de una espuma blanca. RMN- ^1H (CD_3OD) δ 7,11 (dt, 1H, J= 7,9 Hz), 6,92 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,74 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,94 (d, 2H, J= 5,9 Hz), 3,54 (dd, 1H, J= 4,8, 10,2 Hz), 2,94 (dd, 1H, J= 4,7, 15,7 Hz), 2,80 (m, 2H), 2,67-2,37 (m, 5H), 2,27 (dt, 1H, J= 4,2, 12,6 Hz), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,57 (d, 1H, J= 12,7 Hz), 1,30 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), 0,74 (d, 3H, J= 6,7 Hz).

(3S)-7-Hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (15). Se añadió ácido Boc-L-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (107 mg, 1,364 mmol) a una disolución de 3-[1-(2S-amino-3-metilbutil)-3R,4R-dimetil-4-piperidinil]fenol (23, 100 mg, 0,364 mmol) en 10 ml de THF seco seguido de reactivo BOP (177 mg, 0,4 mmol) y TEA (0,166 ml, 1,194 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadieron 15 ml de éter y se lavó la mezcla con NaHCO_3 saturado y después agua. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto (220 mg) utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: CHCl_3 puro a 50% de (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH , 80:18:2) en CHCl_3). Se disolvió este material en 5 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a -20°C , tras de lo cual se añadió gota a gota TFA (2,7 ml, 0,035 mol). Se dejó el matraz de reacción en un baño de MeOH /hielo durante 10 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con CH_2Cl_2 y se añadió a esto NaHCO_3 saturado. Se separó la fase orgánica y se retiró el disolvente a presión reducida, proporcionando 120 mg de (3S)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (15). RMN- ^1H (MeOH): 7,09 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 6,58 (dd, J= 8,3, 2,3 Hz, 2H), 6,48 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,21 (m, 9H), 1,96 (d, J= 13 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,89 (t, J= 7,2 Hz, 6H), 0,74 (d, J= 6,9 Hz, 3H). EMBR (ES) m/z 466,2 (M+H) $^+$.

(3R)-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-Hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (16). Se acopló 3-[1-(2S-amino-3-metilbutil)-3R,4R-dimetil-4-piperidinil]fenol (23) con ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico como se describe para el compuesto 15, y se desprotegió con TFA como se describe anteriormente, proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (50% de (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 80:18:2) en CHCl_3), proporcionando 0,028 g de (3R)-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (16). RMN- ^1H (CDCl_3): 7,22 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J= 7,9, 1,8 Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,56 (dd, J= 10,7, 4,9 Hz, 1H), 3,18 (dd, J= 16,5, 4,8 Hz, 1H), 2,67-2,82 (m, 3H), 2,31-2,54 (m, 4H), 2,18-2,25 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,52 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,92 (t, J= 7,6 Hz, 6H), 0,67 (d, J= 6,9 Hz, 3H). EMBR (ES): m/z 450,32 (M+H) $^+$.

(3R)-2-(N,N-Dimetilglicil)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (17). Se acopló (3R)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (14, 0,100 g, 0,285 mmol) a N,N-dimetilglicina como se describe anteriormente, proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (50% de (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 80:18:2) en CHCl_3), proporcionando (3R)-2-(N,N-dimetilglicil)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (17, 0,101 g, 86%) en forma de una espuma blanca. EMBR (ES) m/z 551,4 (M+H) $^+$.

(3S)-7-Hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (18). Se añadió formalina (0,02 ml, 0,215 mmol) a una disolución agitada de (3R)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (14, 100 mg, 0,215 mmol) disuelta en 5 ml de DCE seco. Se añadió a esta mezcla $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (205 mg, 0,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat., hasta que cesó el burbujeo. Se extrajo después esto tres veces con una disolución de CH_2Cl_2 :THF 3:1 y se purificó el residuo utilizando cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice en 60% de (CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 80:18:2) en CHCl_3 , proporcionando (3S)-7-hidroxi-N-((1S)-1-[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida pura (18). RMN- ^1H (MeOH): 7,09 (t, J= 3,8 Hz, 1H), 6,9 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J= 9, 5,3 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,98-3,83 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (d, J= 16 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,13-2,44 (m, 11H), 2,37 (t, J= 18 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,90 (t, J= 3 Hz, 6H), 0,71 (d, J= 3 Hz, 3H). EMBR (ES) m/z 480,3 (M+H) $^+$.

ES 2 300 436 T3

(3R)-3-[[[(1S)-1-[[[(3R,4R)-4-(3-Hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol (19). Se añadió gota a gota una disolución de BH₃-SMe₂ 2 M en THF (0,495 ml, 0,99 mmol) a una disolución a -20°C de 14 (46 mg, 0,099 mmol) en 5 ml de THF seco. Se calentó a reflujo la reacción durante una noche. Se enfrió de nuevo a -20°C y se añadieron 0,647 ml de MeOH. Se agitaron los contenidos a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a temperatura ambiente HCl 1 M en éter (0,142 ml, 0,142 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se retiró después el disolvente a presión reducida. Se disolvió después el aceite en CH₂Cl₂:THF 3:1. Después, se añadió suficiente NaHCO₃ sat. para aumentar el pH a 10. Se separó la fase orgánica y se apartó. Se extrajo la fase acuosa cinco veces con CH₂Cl₂:THF 3:1. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida, proporcionando una espuma amarillenta. Se purificó el producto bruto (0,03 g) mediante cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice utilizando un gradiente de disolvente, partiendo de 25% de (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 80:18:2) en CHCl₃, después 40% y finalmente 65%. Esto proporcionó 0,006 g de (3R)-3-[[[(1S)-1-[[[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol (19). RMN-¹H (MeOH): 7,12 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 6,8 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, J= 5,8, 2,2 Hz, 2H), 6,48 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 2,88-2,43 (m, 16H), 2,4-1,8 (m, 2H), 1,67 (d, J= 13 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,01 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,81 (d, J= 3,4 Hz, 3H). EMBR (ES) m/z 452,3 (M+H)⁺.

(3R)-3-[[[(1S)-1-[[[(3R,4R)-4-(3-Hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]metil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol (20). Se disolvió (3R)-7-hidroxi-3-[[[(1S)-1-[[[(3R,4R)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]carbonil]-3,4-dihidrohidro-2(1H)-isoquinolincarbonilato de *terc*-butilo (24) (57 mg, 0,119 mmol) en 10 ml de THF seco y se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (30 mg) en THF enfriado a -20°C. Se calentó la reacción a reflujo durante una noche y después se añadió 1 ml de NaOH a -20°C, hasta que se observó un precipitado blanco floculento y cesó el burbujeo. Se filtró éste y se lavó la torta con etiléter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y se secaron sobre MgSO₄. Después de retirar el disolvente, se purificó el material bruto (40 mg) utilizando cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice utilizando 40% de (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 80:18:2) en CHCl₃. EMBR (ES) m/z 480,3 (M+H)⁺.

3-[1-(2S-Amino-3-metilbutil)-3S,4S-dimetil-4-piperidinil]fenol (26). Se combinaron (+)-(3S,4S)-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina (25) (0,500 g, 2,44 mmol), BOC-L-valina (0,5292 g, 2,44 mmol), reactivo BOP (1,109 g, 2,44 mmol) y TEA (0,74 ml, 5,36 mmol) con THF (31 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en éter (100 ml) y agua (31 ml) y se agitó. Se lavó la fase orgánica una vez con NaHCO₃ saturado (30 ml) y una vez con salmuera (30 ml). Se añadió hexano a la fase orgánica hasta que se volvió turbia. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió éste en diclorometano (9 ml) y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (6 ml) durante 2 min. Se agitó la reacción durante 30 min a -20°C, seguido de 30 min de agitación después de retirar el baño de hielo. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ saturado (83 ml) y cloroformo (31 ml). Se ajustó la disolución a pH 10 con NaHCO₃ sólido. Se aclaró la mezcla en un embudo de decantación con una pequeña cantidad de MeOH y se extrajo la fase acuosa 5 veces con CH₂Cl₂/THF 3:1. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió esto en THF (31 ml) y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de metilo (11,65 ml, 0,0233 mol) y se calentó a reflujo la mezcla durante 3 h. Se enfrió la reacción a -20°C, tras de lo cual se añadió gota a gota metanol (15 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 M (3,42 ml) y se agitó la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida, después se añadieron CH₂Cl₂/THF 3:1 (20 ml) y agua (20 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado a pH 9. Se retiró después la fase orgánica y se saturó la fase acuosa con NaCl. Se extrajo la fase acuosa 3 veces con CH₂Cl₂/THF 3:1. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó la espuma amarilla blanquecina mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0-10% de MeOH en CHCl₃, proporcionando 3-[1-(2S-amino-3-metilbutil)-3S,4S-dimetil-4-piperidinil]fenol (26) (0,5420 g, 1,87 mmol, 76,6%) en forma de una espuma amarilla blanquecina. RMN-¹H (CDCl₃): 7,13 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (dd, J= 7,9 Hz, 1H), 4,25 (s a, 3H), 2,89 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J= 11,2, 2,5 Hz, 1H), 2,72-2,75 (m, 1H), 2,42 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 2,36 (dd, J= 12,4, 2,9 Hz, 1H), 2,22 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 1,98 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,56 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,96 (d, 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,79 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

(3R)-7-Hidroxi-3-[[[(1S)-1-[[[(3S,4S)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]carbonil]-3,4-dihidrohidro-2(1H)-isoquinolincarbonilato de *terc*-butilo (27). Se combinaron 3-[1-(2S-amino-3-metilbutil)-3S,4S-dimetil-4-piperidinil]fenol (26) (0,200 g, 0,69 mmol), ácido Boc-D-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (0,2119 g, 0,72 mmol), TEA (0,331 ml, 2,37 mmol) y reactivo BOP (0,351 g, 0,80 mmol) en THF (21 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió éter (21 ml) y se lavó una vez con NaHCO₃ saturado y una vez con agua. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice. Se utilizó 25% de (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 80:18:2) en CHCl₃ hasta que se recogió la banda turbia, después se utilizó 33% de (CHCl₃:MeOH:NH₄OH, 80:18:2) en CHCl₃ para recoger (3S)-7-hidroxi-3-[[[(1S)-1-[[[(3S,4S)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]carbonil]-3,4-dihidrohidro-2(1H)-isoquinolincarbonilato de *terc*-butilo (27) (0,2768 g, 0,49 mmol, 71,1%). RMN-¹H (CDCl₃): 7,19 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,71-6,82 (m, 5H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,47 (dd, J= 28,7, 16,3 Hz, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 2,83-2,87 (m, 1H), 2,50 (s a, 1H), 2,28-2,34 (m, 2H), 2,18 (s a, 2H), 2,03-2,04 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (s a, 3H), 0,85 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,84 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,75 (d, J= 6,9 Hz, 3H).

(3R)-7-Hidroxi-N-((1S)-1-[[[(3S,4S)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxamida (21). Se disolvió (3S)-7-hidroxi-3-[[[(1S)-1-[[[(3S,4S)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-2-metilpropil]amino]-carbonil]-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxilato de *tert*-butilo (27) (0,2088 g, 0,37 mmol) en diclorometano (11 ml) y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota TFA (3,50 ml) durante 10 min. Se agitó la reacción durante 10 min a -20°C, después se agitó durante 30 min después de retirar el baño de enfriamiento. Se retiró el disolvente a presión reducida y se dejó asentar el aceite restante en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Se añadieron diclorometano (11 ml) y NaHCO₃ saturado (11 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano después de agitar. Se desecharon después las fases orgánicas combinadas, ya que no contenían el producto deseado. Se extrajo después la fase acuosa 3 veces con CH₂Cl₂/THF 3:1. Se secaron las fases orgánicas con sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida, proporcionando (3R)-7-hidroxi-N-((1S)-[[[(3S,4S)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dimetil-1-piperidinil]-metil]-2-metilpropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolin-carboxamida (21) (0,120 g, 0,26 mmol, 69,8%). RMN-¹H (MeOH): 7,09 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,56-6,61 (m, 2H), 6,49 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 3,92 (d, J= 6,5 Hz, 2H), 3,56 (dd, J= 10,0, 4,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, J= 15,7, 4,9 Hz, 1H), 2,83 (d, J= 9,9 Hz, 2H), 2,52-2,66 (m, 2H), 2,18-2,48 (m, 5H), 1,86-1,97 (m, 2H), 1,53 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,92 (t, J= 6,6 Hz, 6H), 0,76 (d, J= 7,0 Hz, 3H). EMBR (ES) m/z 466,2 (M+H)⁺.

Referencias

- (1) Aldrich, J.V. "Analgesics in Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery", Wolff, M.E. ed.; John Wiley & Sons; Nueva York, 1996; vol. 3.
- (2) Volpicelli, J.R.; Alterman, A.I.; Hayashida, M.; O'Brien, C.P. "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence", *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 876-879.
- (3) Volpicelli, J.R.; Watson, N.T.; King, A.C.; Sherman, C.E.; O'Brien, C.P. "Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics", *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 613-615.
- (4) Marki, A.; Monory, K.; Otvos, F.; Toth, G.; Krassnig, R.; Schmidhammer, H.; Traynor, J.R.; Roques, B.P.; Maldonado, R.; Borsodi, A., "Mu-opioid receptor specific antagonist cyprodime: characterization by *in vitro* radioligand and [35S]GTPgammaS binding assays", *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 383(2), 209-214.
- (5) Portoghese, P.S. "The design of δ -selective opioid receptor antagonists", *Il Fannaco* 1993, 48(2), 243-251.
- (6) Portoghese, P.S.; Lipkowski, A.W.; Takemori, A.E. "Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective κ -opioid receptor antagonists", *Life Sci.* 1987, 40(13), 1287-1292.
- (7) Olmsted, S.L.; Takemori, A.E.; Portoghese, P.S. "A remarkable change of opioid receptor selectivity on the attachment of a peptidomimetic κ address element to the δ antagonist, natriindole: 5'-[N2-alkylamidino)methyl] natriindole derivatives as a novel class of κ opioid receptor antagonists", *J. Med. Chem.* 1993, 36(1), 179-180.
- (8) Jones, R.M.; Hjorth, S.A.; Schwartz, T.W.; Portoghese, P.S. "Mutational evidence for a common kappa antagonist binding pocket in the wild-type kappa and mutant mu[K303E] opioid receptors", *J. Med. Chem.* 1998, 41(25), 491, 1-4.
- (9) Schwyzer, R. "ACTH: A short introductory review", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977, 247, 3-26.
- (10) Trujillo, K.A.; Akil, H. "Changes in prodynorphin peptide content following treatment with morphine or amphetamine: possible role in mechanisms of action of drug of abuse", *NIDA Res. Monogr.* 1989, 95, 550-551.
- (11) Smiley, P.L.; Johnson, M.; Bush, L.; Gibb, J.W.; Hanson, G.R., "Effects of cocaine on extrapyramidal and limbic dynorphine systems", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990, 253(3), 938-943.
- (12) Corbett, A.D.; Paterson, S.J.; McKnight, A.T.; Magnan, J.; Kosterlitz, H.W. "Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor", *Nature* 1982, 299(5878), 79-81.
- (13) Spanagel, R.; Herz, A.; Shippinberg, T.A., "Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 2046-2050.
- (14) Spanagel, R.; Shippinberg, T.S. "Modulation of morphine-induced sensitization by endogenous κ opioid systems in the rat", *Neurosci. Lett.* 1993, 153, 232-236.
- (15) Zadina, J.E.; Hackler, L.; Ge, L.-J.; Kastin, A.J. "A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor", *Nature* 1997, 386, 499-502.
- (16) Zinunerman, D.M.; Nickander, R.; Homg, J.S.; Wong, D.T. "New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series" *Nature* 1978, 275, 332-334.

- (17) **Zimmerman, D.M.; Smits, S.; Nickander, R.** "Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. In Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence", 1978, pág. 237-247.
- 5 (18) **Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E., Reamer, M.; Nickander** "Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series", en "Problems of Drug Dependence 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc", Harris, L.S. Ed.; 1981, pág. 112-116.
- 10 (19) **Zimmerman, D.M.; Smits, S.E.; Hynes, M.D.; Cantrell, B.E., Reamer, M.; Nickander, R.** "Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series", en "Problems of Drug Dependence 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc", Harris, L.S. Ed.; "Committee on Problems of Drug Dependence, Inc."; 1982, Vol, NIDA Research Monograph 41, pág. 112-118.
- 15 (20) **Zimmerman, D.M.; Cantrell, B.E.; Swartzendruber, J.K.; Jones, N.D.; Mendelsohn, L.G.; Leander, J.D.; Nickander, R.C.** "Synthesis and analgesic properties of N-substituted trans-4a-aryldecahydroisoquinolines", *J. Med. Chem.* 1988, 31, 555-560.
- 20 (21) **Zimmerman, D.M.; Leander, J.D.; Cantrell, B.E.; Reel, J.K.; Snoody, J.; Mendelsohn, L.G.; Johnson, B.G.; Mitch, C.H.** "Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine antagonists for μ and κ opioid receptors", *J. Med. Chem.* 1993, 36(20), 2833-2841.
- (22) **Zimmerman, D.M.; Hermann, R.B.; Mitch, C.H.; Shaw, W.N.; Mendelsohn, L.G.; Leander, J.D.** "Opioid receptor antagonists: Comparison of trans-3,4-dimethyl-4-phenylpiperidines and their use in the development of a model of opioid receptors", *Pharmacol. Rev.* en prensa.
- 25 (23) **Thomas, J.B.; Mascarella, S.W.; Rothman, R.B.; Partilla, J.S.; Xu, H.; McCullough, K.B.; Dersch, C.M.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I.** "Investigation of the N-substituent conformation governing potency and μ receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists", *J. Med. Chem.* 1998, 41(11), 1980-1990.
- 30 (24) **Thomas, J.B.; Fall, M.J.; Cooper, J.B.; Rothman, R.B.; Mascarella, S.W.; Xu, H.; Partilla, J.S.; Dersch, C.M.; McCullough, K.B.; Cantrell, B.E.; Zimmerman, D.M.; Carroll, F.I.** "Identification of opioid κ receptor subtype-selective N-substituent for (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidine", *J. Med. Chem.* 1998, 41(26), 5188-5197.
- 35 (25) **Werner, J.A.; Cerbone, L.R.; Frank, S.A.; Ward, J.A.; Labib, P.; Tharp-Taylor, R.W.; Ryan, C.W.** "Synthesis of trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists: Application of the cis-terminal elimination of carbonates to alkaloid synthesis", *J. Org. Chem.* 1996, 61, 587-597.
- 40

(26) WO 99/45925.

45 Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, ha de entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de otro modo que el descrito específicamente en la presente memoria.

Referencias citadas en la descripción

50 La lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido un gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9945925 A

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- 60
- **KIRK-OTHMER**, "Encyclopedia of Chemical Technology", 1996, vol. 18, 480-590.
 - **ALDRICH, J.V.** "Analgesics" en "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery", John Wiley & Sons, 1996, vol. 3.
 - **VOLPICELLI, J.R.; ALTERMAN, A.I.; HAYASHIDA, M.; O'BRIEN, C.P.** "Naltrexone in the treatment of alcohol dependence", *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, vol. 49, 876-879.
- 65

ES 2 300 436 T3

- **VOLPICELLI, J.R.; WATSON, N.T.; KING, A.C.; SHERMAN, C.E.; O'BRIEN, C.P.** "Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics", *Am. J. Psychiatry* 1995, vol. 152, 613-615.
- 5 • **MARKI, A.; MONORY, K.; OTVOS, F.; TOT, H.; KRASSNIG, R.; SCHMIDHAMMER, H.; TRAYNOR, J.R.; ROQUES, B.P.; MALDONADO, R.; BORSODI, A.**, "Mu-opioid receptor specific antagonist cyprodime: characterization by *in vitro* radioligand and [³⁵S]GTPgammaS binding assays", *Eur. J. Pharmacol.* 1999, vol. 383(2), 209-214.
- 10 • **PORTOGHESE, P.S.** "The design of δ -selective opioid receptor antagonists", *Il Fannaco* 1993, vol. 48(2), 243-251.
- **PORTOGHESE, P.S.; LIPKOWSKI, A.W.; TAKEMORI, A.E.** "Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective κ -opioid receptor antagonists", *Life Sci.* 1987, vol. 40(13), 1287-1292.
- 15 • **OLMSTED, S.L.; TAKEMORI, A.E.; PORTOGHESE, P.S.** "A remarkable change of opioid receptor selectivity on the attachment of a peptidomimetic κ address element to the δ antagonist, natrindole: 5'-[N2-alkylamidino methyl]naltrindole derivatives as a novel class of κ opioid receptor antagonists", *J. Med. Chem.* 1993, vol. 36(1), 179-180.
- 20 • **JONES, R.M.; HJORTH, S.A.; SCHWARTZ, T.W.; PORTOGHESE, P.S.** "Mutational evidence for a common kappa antagonist binding pocket in the wild-type kappa and mutant mu[K303E] opioid receptors", *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41(25), 491.
- 25 • **SCHWYZER, R.** "ACTH: A short introductory review", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977, vol. 247, 3-26.
- **TRUJILLO, K.A.; AKIL, H.** "Changes in prodynorphin peptide content following treatment with morphine or amphetamine: possible role in mechanisms of action of drug of abuse", *NIDA Res. Monogr.* 1989, vol. 95, 550-551. SMILEY, P.L.;
- 30 • **JOHNSON, M.; BUSH, L.; GIBB, J.W.; HANSON, G.R.**, "Effects of cocaine on extrapyramidal and limbic dynorphine systems", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990, vol. 253(3), 938-943.
- **CORBETT, A.D.; PATERSON, S.J.; MCKNIGHT, A.T.; MAGNAN, J.; KOSTERLITZ, H.W.** "Dynorphin and dynorphin are ligands for the kappa-subtype of opiate receptor", *Nature* 1982, vol. 299(5878), 79-81.
- 35 • **SPANAGEL, R.; HERZ, A.; SHIPPENBERG, T.A.**, "Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, vol. 89, 2046-2050.
- 40 • **SPANAGEL, R.; SHIPPENBERG, T.S.** "Modulation of morphine-induced sensitization by endogenous κ opioid systems in the rat", *Neurosci. Lett.* 1993, vol. 153, 232-236.
- **ZADINA, J.E.; HACKLER, L.; GE, L.-J.; KASTIN, A.J.** "A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor", *Nature* 1997, vol. 386, 499-502.
- 45 • **ZINUNERMAN, D.M.; NICKANDER, R.; HOMG, J.S.; WONG, D.T.** "New structural concepts for narcotic antagonists defined in a 4-phenylpiperidine series" *Nature* 1978, vol. 275, 332-334.
- 50 • **ZIMMERMAN, D.M.; SMITS, S.; NICKANDER, R.** "Further investigation of novel 3-methyl-4-phenylpiperidine narcotic antagonists. In Proceedings of the 40th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence", 1978, 237-247.
- 55 • **ZIMMERMAN, D.M.; SMITS, S.E.; HYNES, M.D.; CANTRELL, B.E.; REAMER, M.; NICKANDER** "Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series", en "Problems of Drug Dependence 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc", 1981, 112-116.
- **ZIMMERMAN, D.M.; SMITS, S.E.; HYNES, M.D.; CANTRELL, B.E.; REAMER, M.; NICKANDER, R.** "Structural requirements for affinity and intrinsic activity at the opiate receptor defined in 4-phenylpiperidine and related series", en "Problems of Drug Dependence 1981, Proceedings of the 43rd Annual Scientific Meeting, The Committee on Problems of Drug Dependence, Inc. Committee on Problems of Drug Dependence, Inc.", 1982, Vol. 41, 112-118.
- 60 • **ZIMMERMAN, D.M.; CANTRELL, B.E.; SWARTZENDRUBER, J.K.; JONES, N.D.; MENDELSON, L.G.; LEANDER, J.D.; NICKANDER, R.C.** "Synthesis and analgesic properties of N-substituted trans-4a-aryldecahydro-isoquinolines", *J. Med. Chem.* 1988, vol. 31, 555-560.
- 65

ES 2 300 436 T3

- ZIMMERMAN, D.M.; LEANDER, J.D.; CANTRELL, B.E.; REEL, J.K.; SNOODY, J.; MENDELSON, L.G.; JOHNSON, B.G.; MITCH, C.H. "Structure-activity relationships of the trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidine antagonists for μ and κ opioid receptors", *J. Med. Chem.* 1993, vol. 36(20), 2833-2841.
- 5 • ZIMMERMAN, D.M.; HERMANN, R.B.; MITCH, C.H.; SHAW, W.N.; MENDELSON, L.G.; LEANDER, J.D. "Opioid receptor antagonists: Comparison of trans-3,4-dimethyl-4-phenylpiperidines and their use in the development of a model of opioid receptors", *Pharmacol. Rev.*.
- 10 • THOMAS, J.B.; MASCARELLA, S.W.; ROTHMAN, R.B.; PARTILLA, J.S.; XU, H.; MCCULLOUGH, K.B.; DERSCH, C.M.; CANTRELL, B.E.; ZIMMERMAN, D.M.; CARROLL, F.I. "Investigation of the N-substituent conformation governing potency and μ receptor subtype-selectivity in (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidine opioid antagonists", *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41(11), 1980-1990.
- 15 • THOMAS, J.B.; FALL, M.J.; COOPER, J.B.; ROTHMAN, R.B.; MASCARELLA, S.W.; XU, H.; PARTILLA, J.S.; DERSCH, C.M.; MCCULLOUGH, K.B.; CANTRELL, B.E.; ZIMMERMAN, D.M.; CARROLL, F.I. "Identification of opioid κ receptor subtype-selective N-substituent for (+)-(3R,4R)-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperidine", *J. Med. Chem.* 1998, vol. 41(26), 5188-5197.
- 20 • WERNER, J.A.; CERBONE, L.R.; FRANK, S.A.; WARD, J.A.; LABIB, P.; THARP-TAYLOR, R.W.; RYAN, C.W. "Synthesis of trans-3,4-dimethyl-4-(3-hydroxyphenyl)piperidine opioid antagonists: Application of the cis-terminal elimination of carbonates to alkaloid synthesis", *J. Org. Chem.* 1996, vol. 61, 587-597.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto antagonista de receptor opiáceo kappa de fórmula (I):

5

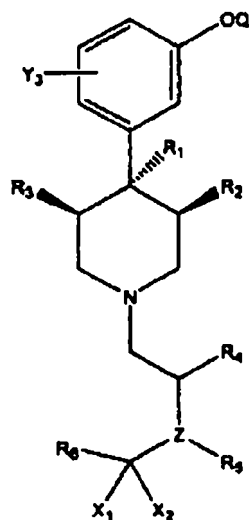
10

15

20

25

30



(I)

35

en la que Q es H o CO-alquilo C₁₋₈;

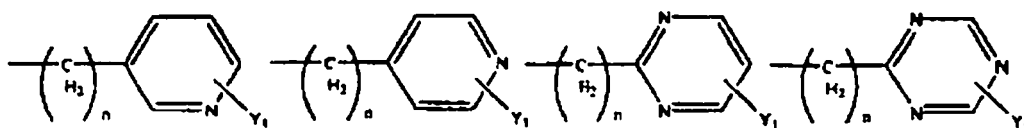
40

R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:

45



50



55

Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂(CH₂)_nY₂;

60

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈, COCH₂R₉;

65

Y₃ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂(CH₂)_nY₂;

R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

en los que R₂ y R₃ pueden estar unidos conjuntamente formando un grupo alquilo C₂₋₈;

ES 2 300 436 T3

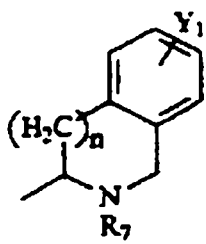
R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquil C₁₋₈-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁, CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁ o CO₂-alquilo C₁₋₈;

Z es N, O o S; cuando Z es O o S, no hay R₅;

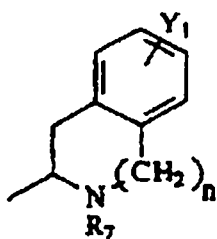
R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

n es 0, 1, 2 ó 3;

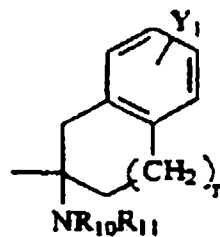
R₆ es un grupo seleccionado del grupo constituido por las estructuras (a)-(bbb):



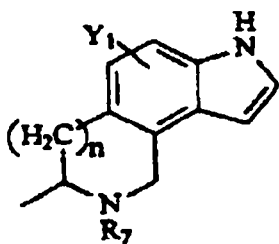
(a)



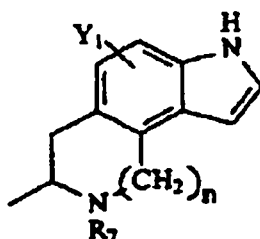
(b)



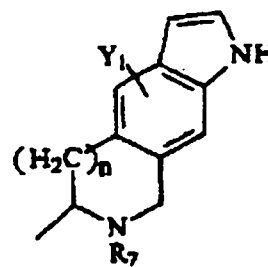
(c)



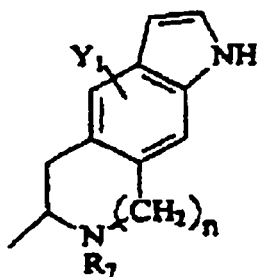
(d)



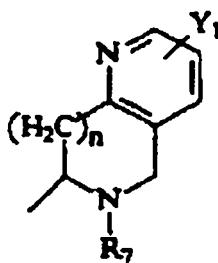
(e)



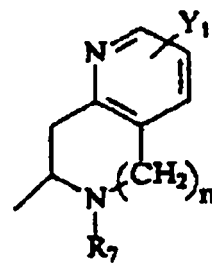
(f)



(g)

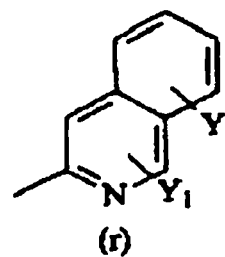
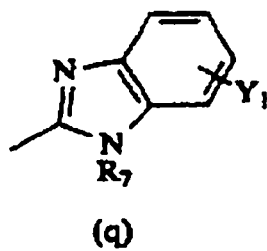
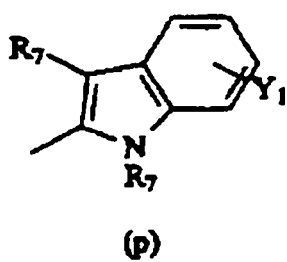
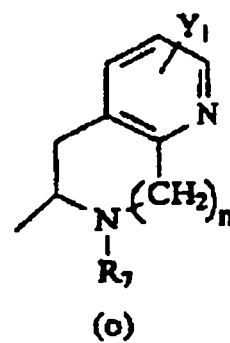
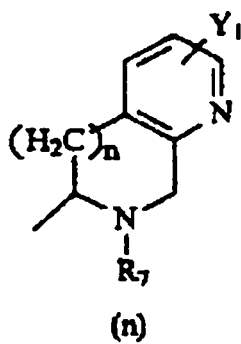
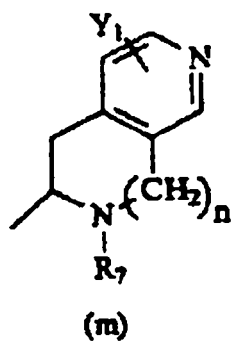
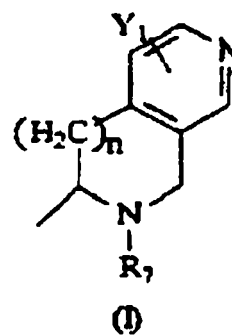
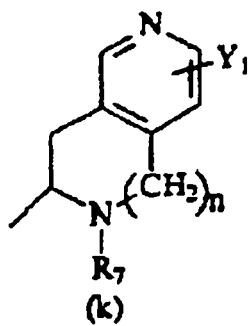
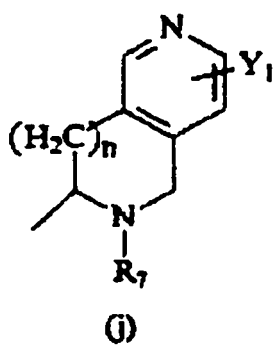


(h)

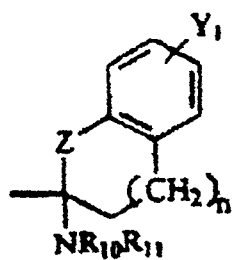


(i)

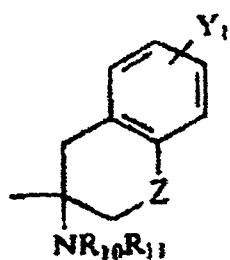
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



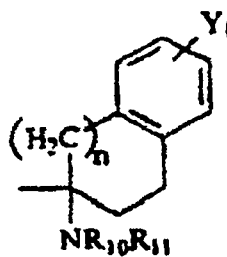
5



(s)

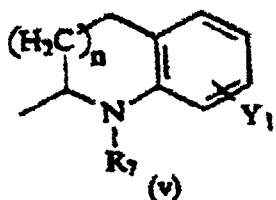


(t)

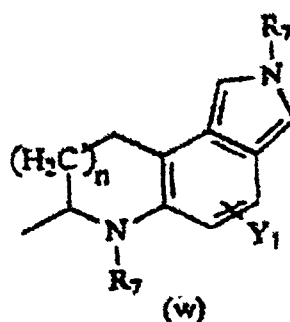


(u)

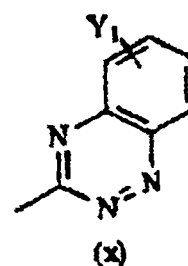
15



(v)



(w)



(x)

20

25

30

35

40

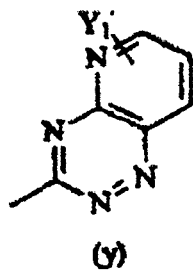
45

50

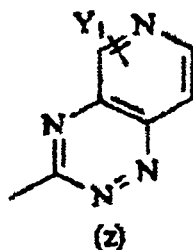
55

60

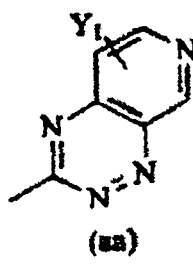
65



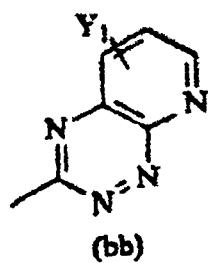
(y)



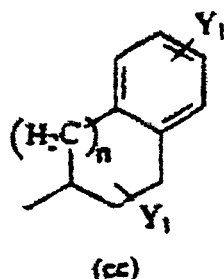
(z)



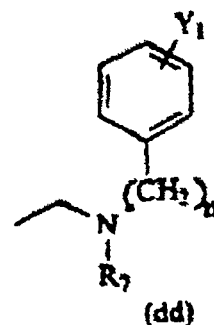
(aa)



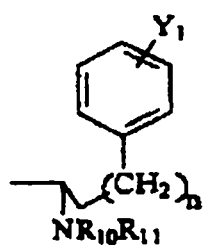
(bb)



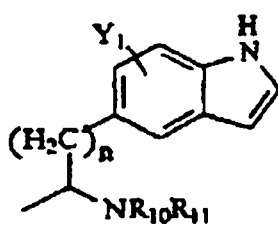
(cc)



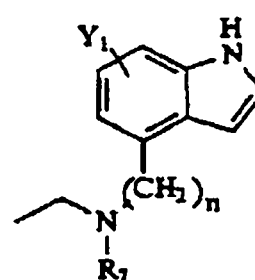
(dd)



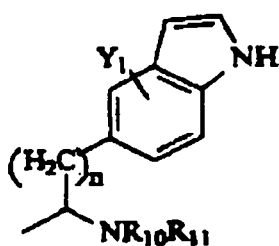
(ee)



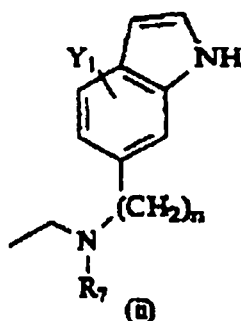
(ff)



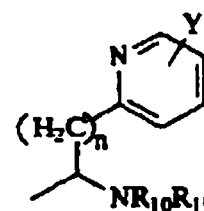
(gg)



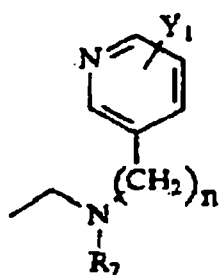
(hh)



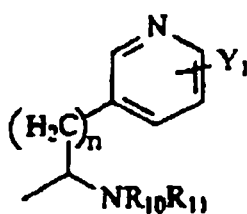
(ii)



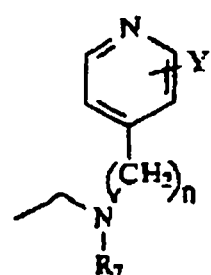
(jj)



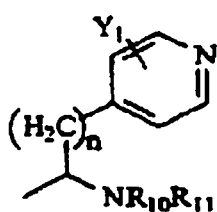
(kk)



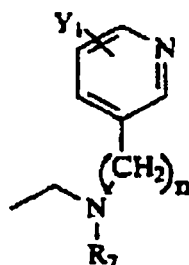
(ll)



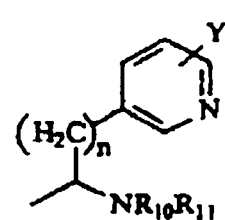
(mm)



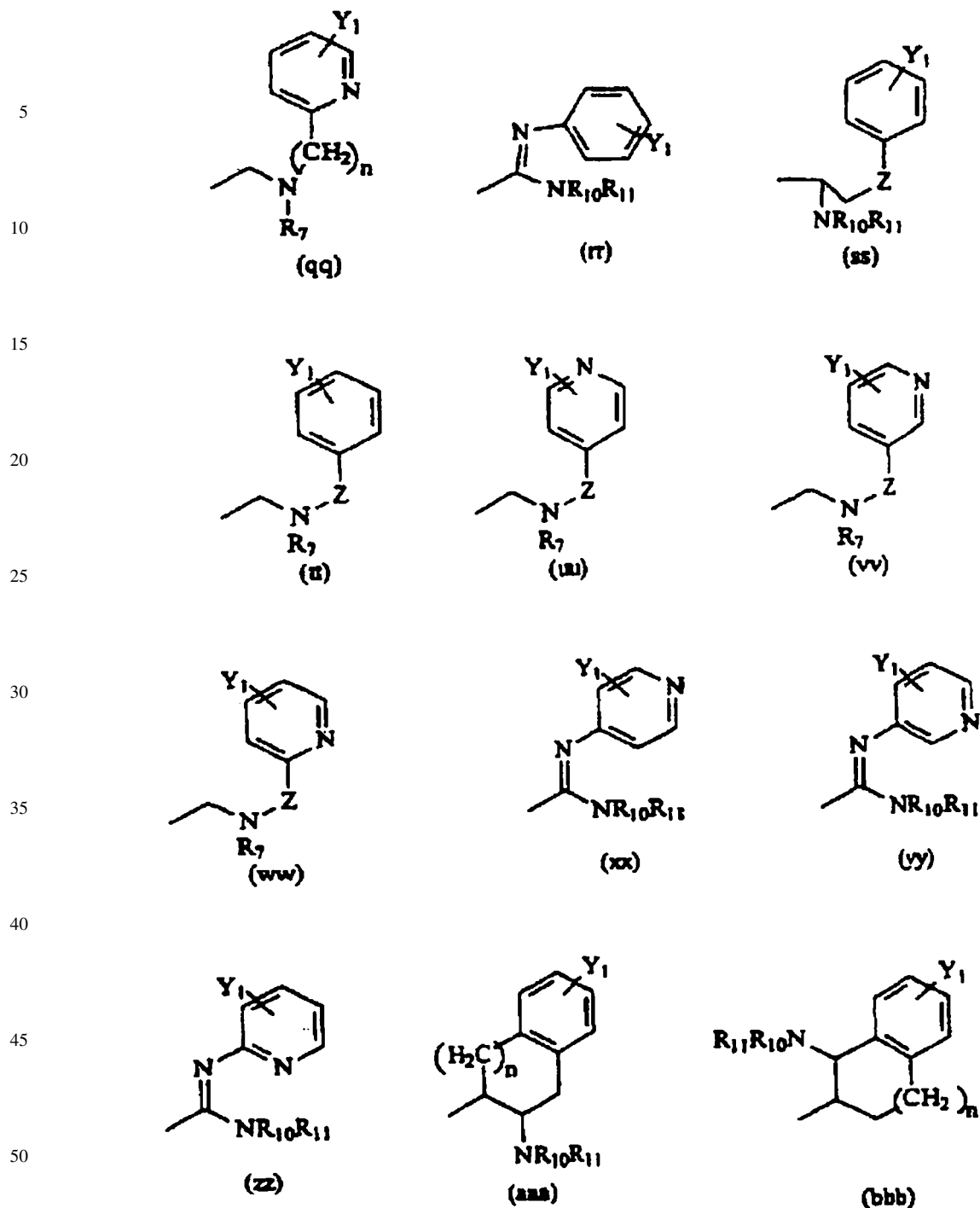
(nn)



(oo)



(pp)



55 X_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{3-8} , alquino C_{3-8} ;

X_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{3-8} , alquino C_{3-8} ; o

X_1 y X_2 forman conjuntamente =O, =S, =NH;

60 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 , $NR_{10}R_{11}$, $NHCO R_{12}$, $NHCO_2 R_{13}$, $CONR_{14}R_{15}$, $CH_2(CH_2)_n Y_2$, $C(=NH)NR_{16}R_{17}$;

65 R_8 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

R_9 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF_3 , NO_2 , N_3 , alquilo C_{1-6} o $CH_2(CH_2)_n Y_2'$, en el que Y_2' es H, CF_3 o alquilo C_{1-6} ;

ES 2 300 436 T3

R₁₀ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

5 R₁₁ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

10 R₁₃ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₄ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

15 R₁₅ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

20 R₁₆ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

junto con un portador fisiológicamente aceptable para la fabricación de una composición que se pretende administrar a un sujeto para unirse a un receptor opiáceo kappa en dicho sujeto.

30 2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que R₁, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Z, n, X₁, X₂ y R₇-R₁₇ son como en la reivindicación 1;

Y₃ es H;

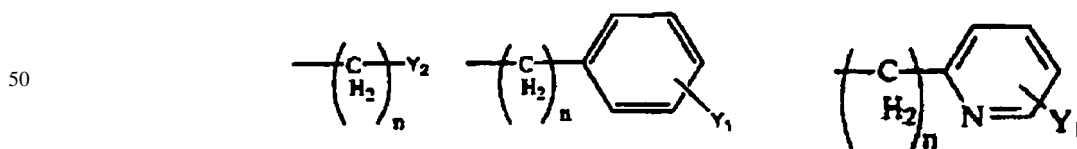
35 R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁; y

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(cc);

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho antagonista de receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y₁, Y₂, R₄, R₅, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 1;

45 R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:



55 Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈, en los que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

60 R₆ es una fórmula seleccionada de las estructuras (a)-(r); y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅ o CH₂(CH₂)_nY₂.

65 4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y₁, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 1;

R₁ es alquilo C₁₋₈;

ES 2 300 436 T3

Y_2 es H, CF_3 , CO_2R_9 , alquilo C_{1-6} , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{13}R_{14}$, CH_2OH , CH_2OR_8 o $COCH_2R_9$;

Y_3 es H;

5 R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o metilo, en los que R_2 y R_3 no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R_4 es H, alquilo C_{1-8} , CO_2 -alquilo C_{1-8} o CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 y el estereocentro adyacente a R_4 está en una configuración (S);

10 R_5 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2CO_2 -alquilo C_{1-8} ;

R_6 es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(c) y (h)-(o);

15 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{13}$, $CONR_{14}R_{15}$ o $CH_2(CH_2)_n Y_2$.

5. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y_1 , Z , n , X_1 , X_2 y R_8 - R_{14} son como en la reivindicación 1;

20 R_1 es metilo;

Y_2 es H, CF_3 , CO_2R_9 , alquilo C_{1-6} , $NR_{10}R_{11}$, $NHCOR_{12}$, $NHCO_2R_{12}$, $CONR_{13}R_{14}$, CH_2OH , CH_2OR_8 , $COCH_2R_9$;

Y_3 es H;

25 R_2 y R_3 son cada uno H o metilo, de tal modo que cuando R_2 es H, R_3 sea metilo y viceversa;

R_4 es alquilo C_{1-8} o CO_2 -alquilo C_{1-8} y el estereocentro adyacente a R_4 tiene una configuración (S);

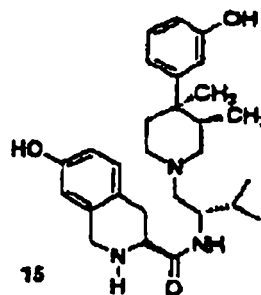
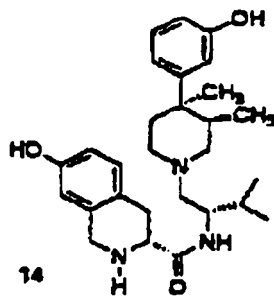
30 R_5 es H;

R_6 es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por (a) y (b); y

35 R_7 es H, alquilo C_{1-8} , CH_2 -arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y_1 o $CH_2(CH_2)_n Y_2$.

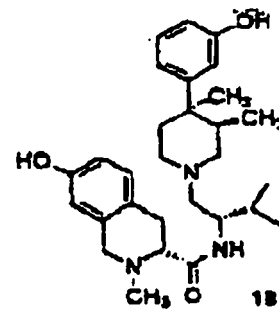
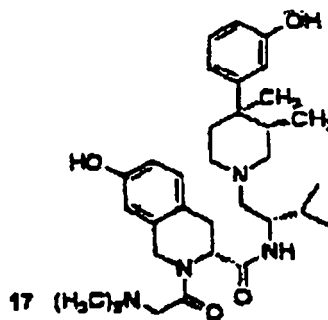
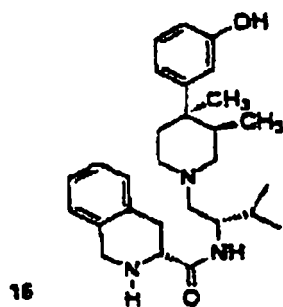
6. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto seleccionado de las fórmulas 14-21:

40

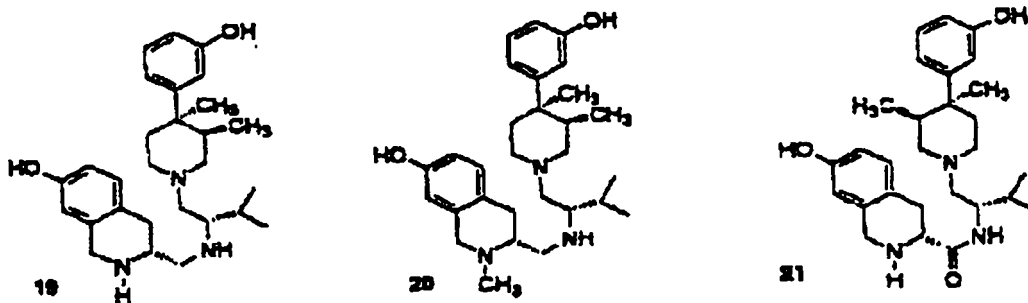


50

55



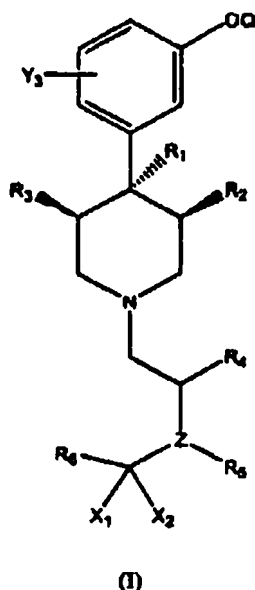
5
10



15

7. Un compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa representado por la fórmula (I):

20
25
30
35

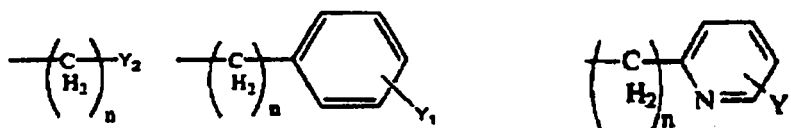


40

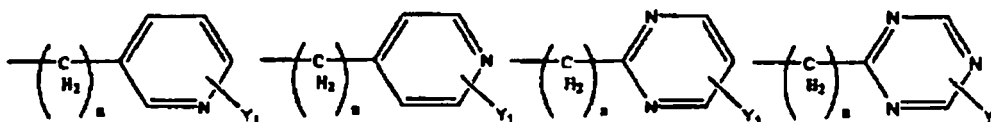
en la que Q es H o CO-alquilo C₁₋₈;

R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:

45
50



55



60

Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄ o CH₂(CH₂)_nY₂;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

65

Y₃ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂(CH₂)_nY₂;

R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

ES 2 300 436 T3

R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

en los que R₂ y R₃ pueden estar unidos conjuntamente formando un grupo alquilo C₂₋₈;

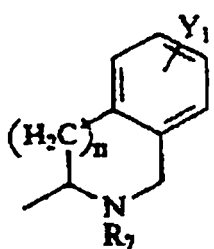
5 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquil C₁₋₈-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁, CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁ o CO₂-alquilo C₁₋₈;

Z es N, O o S; cuando Z es O o S, no hay R₅;

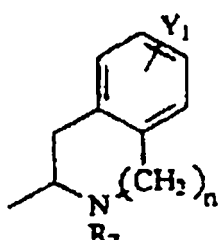
10 R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

n es 0, 1, 2 ó 3;

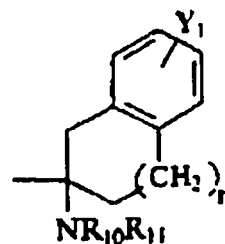
15 R₆ es un grupo seleccionado del grupo constituido por las estructuras (a)-(bbb):



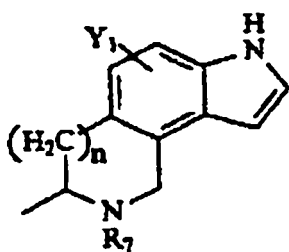
(a)



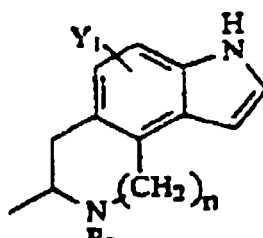
(b)



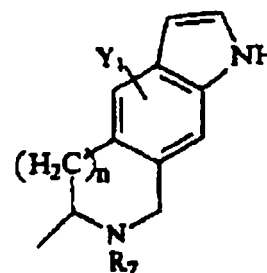
(c)



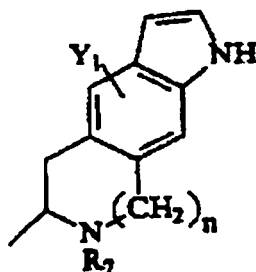
(d)



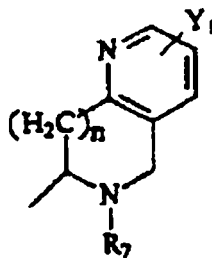
(e)



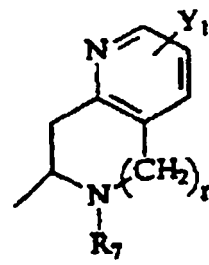
(f)



(g)



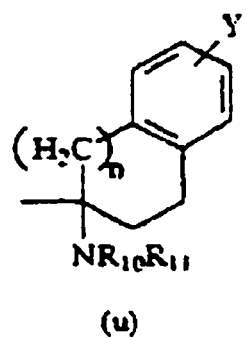
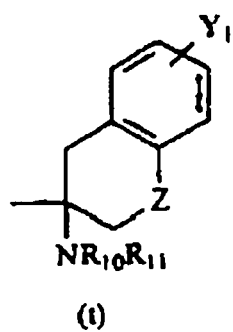
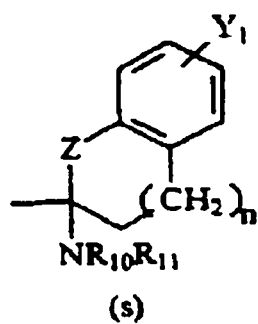
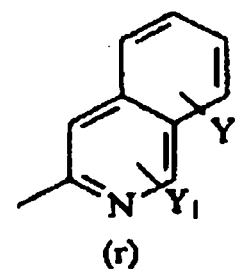
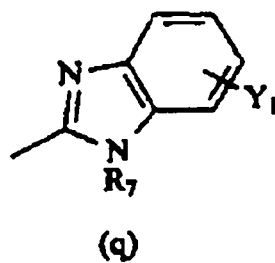
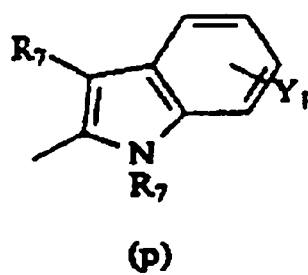
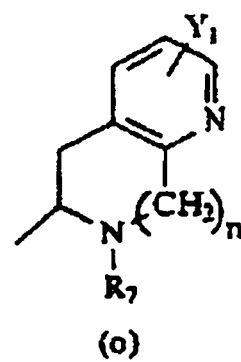
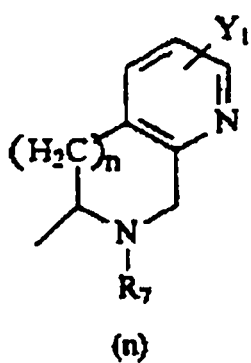
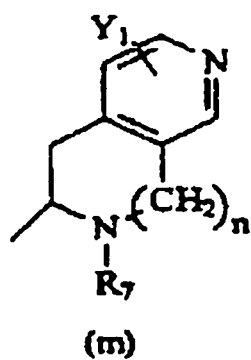
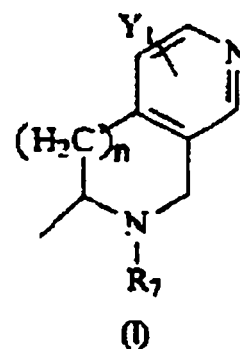
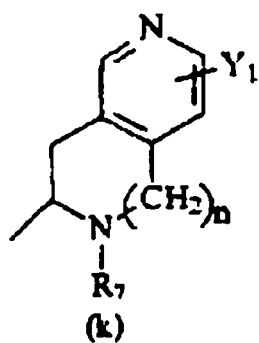
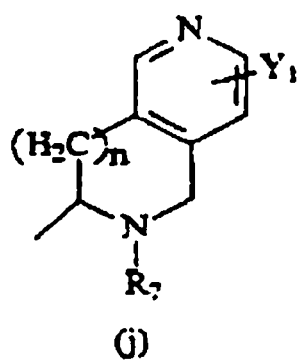
(h)



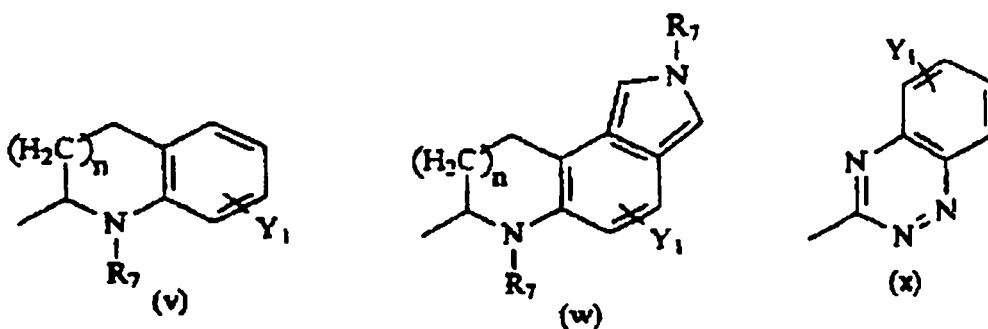
(i)

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

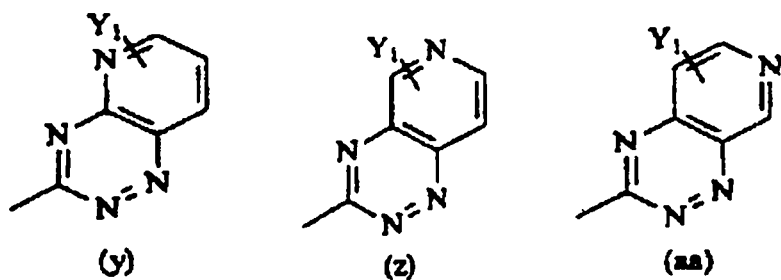


10

15

20

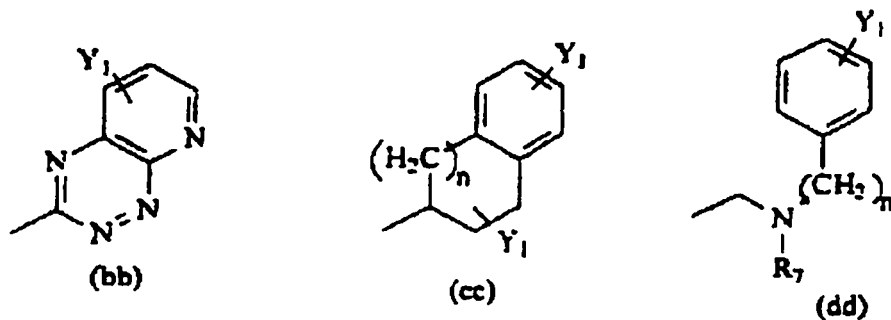
25



30

35

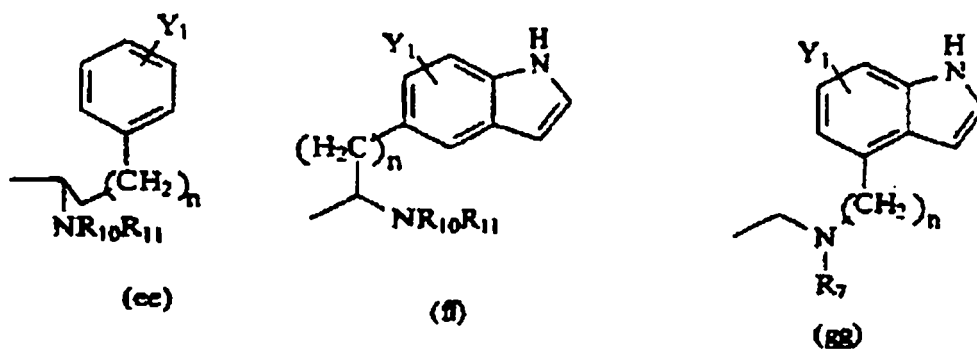
40



45

50

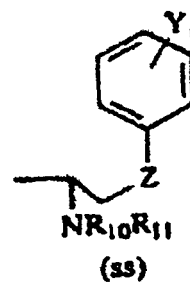
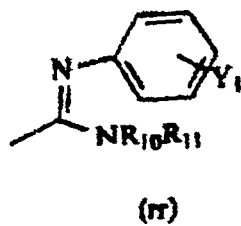
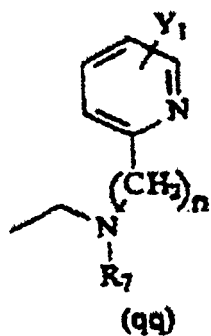
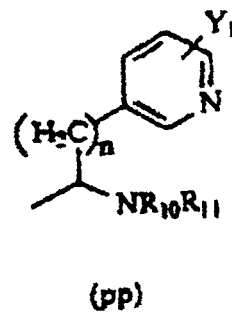
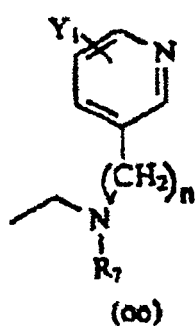
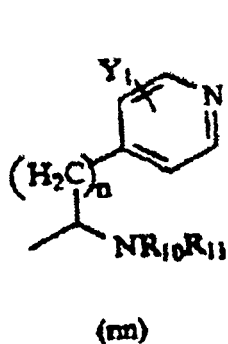
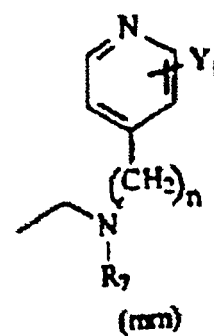
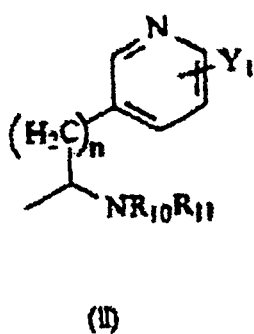
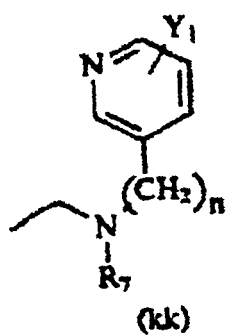
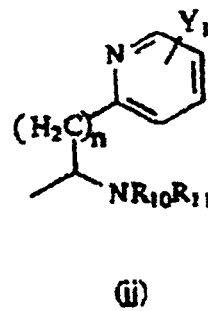
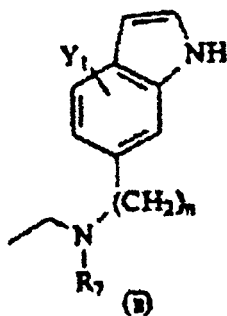
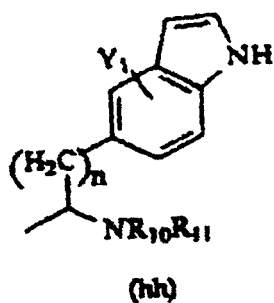
55



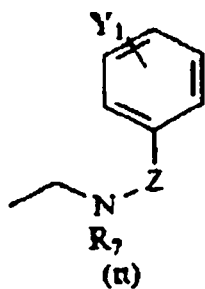
60

65

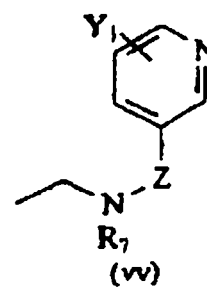
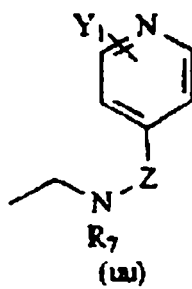
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



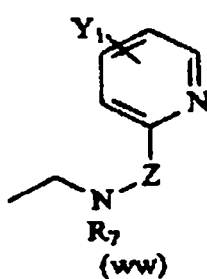
5



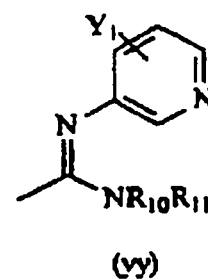
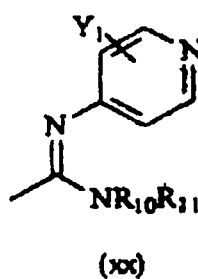
10



15

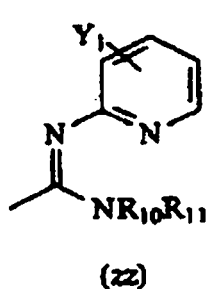


20

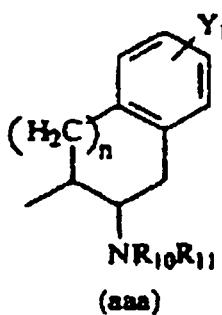


25

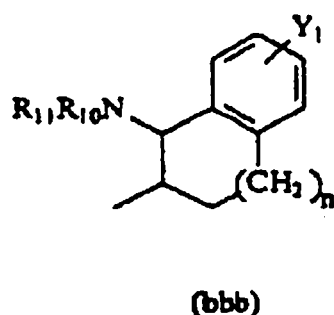
30



35



40



45

X₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈ o alquino C₃₋₈;

X₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈ o alquino C₃₋₈;

o X₁ y X₂ forman conjuntamente =O, =S, =NH;

50

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CH₂(CH₂)_nY₂, C(=NH)NR₁₆R₁₇;

55

R₈ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₉ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

60

R₁₀ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₁ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

65

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

ES 2 300 436 T3

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

5 R₁₄ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₅ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

10 R₁₆ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂' , en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

15 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa de la reivindicación 7, en el que R₁, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Z, n, X₁, X₂ y R₇-R₁₇ son como en la reivindicación 7;

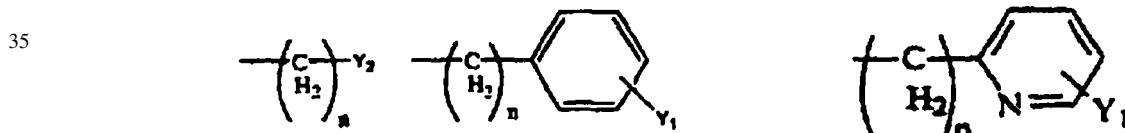
20 Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁; y

25 R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(cc).

9. El compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa de la reivindicación 7, en el que Y₁, Y₂, R₄, R₅, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 7;

30 R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:



40 Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈, en los que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

45 R₆ es una fórmula seleccionada de las estructuras (a)-(r) mostradas anteriormente; y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅ o CH₂(CH₂)_nY₂.

50 10. El compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa de la reivindicación 7, en el que Y₁, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 7;

55 R₁ es alquilo C₁₋₈;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

Y₃ es H;

60 R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o metilo, en los que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R₄ es H, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁ y el estereocentro adyacente a R₄ está en una configuración (S);

65 R₅ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(c) y (h)-(o); y

ES 2 300 436 T3

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅ o CH₂(CH₂)_nY₂.

11. El compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa de la reivindicación 7, en el que Y₁, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₄ son como en la reivindicación 7;

R₁ es metilo;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno H o metilo, de tal modo que cuando R₂ es H, R₃ sea metilo y viceversa;

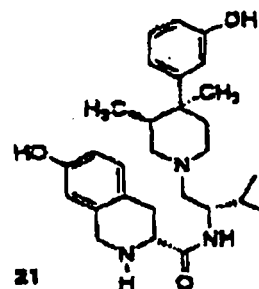
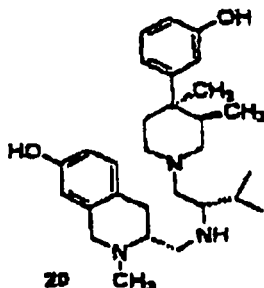
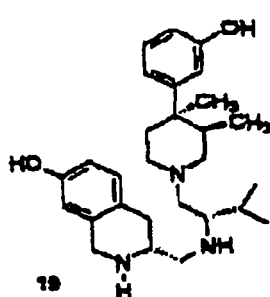
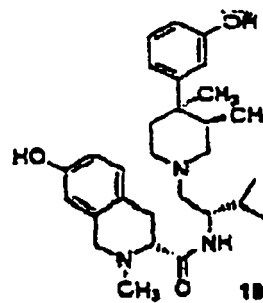
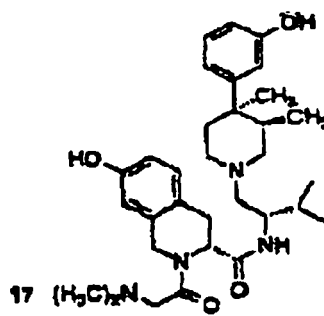
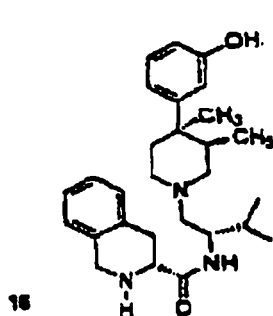
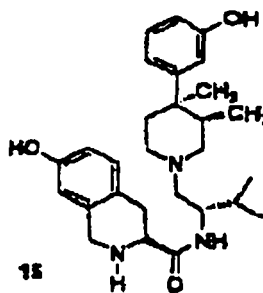
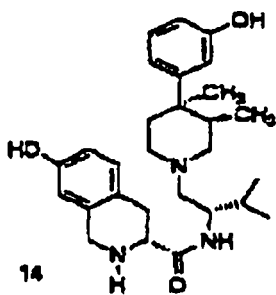
R₄ es alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₂₋₈ y el estereocentro adyacente a R₄ tiene una configuración (S);

R₅ es H;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por (a) y (b); y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁ o CH₂(CH₂)_nY₂.

12. El antagonista del receptor opiáceo kappa de la reivindicación 7, en el que dicho compuesto es un compuesto seleccionado de las fórmulas 14-21:



ES 2 300 436 T3

13. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad eficaz de un antagonista del receptor opiáceo kappa y un portador fisiológicamente aceptable, en la que el antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I):

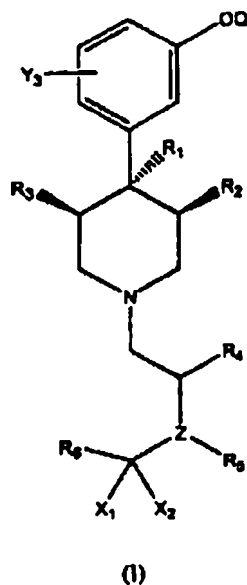
5

10

15

20

25

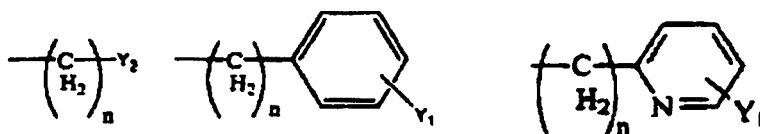


en la que Q es H o CO-alquilo C₁₋₈;

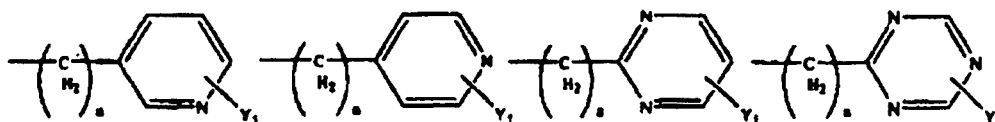
30

R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:

35



40



45

Y₁ es H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, OR₈, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄ o CH₂(CH₂)_nY₂;

50

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

55

R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

R₃ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

en los que R₂ y R₃ pueden estar unidos conjuntamente formando un grupo alquilo C₂₋₈;

60

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquil C₁₋₈-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁, CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁ o CO₂-alquilo C₁₋₈;

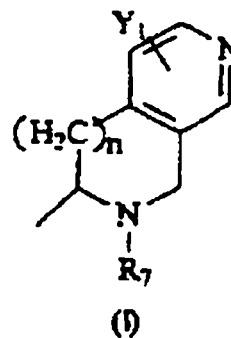
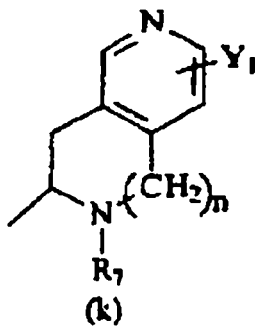
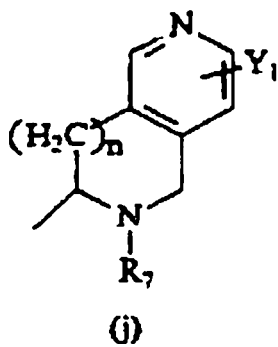
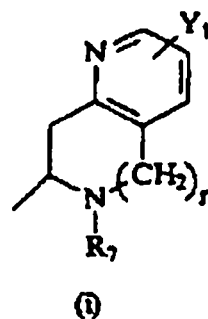
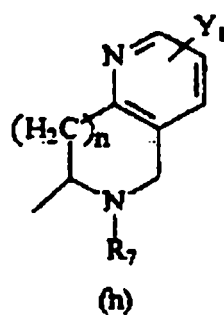
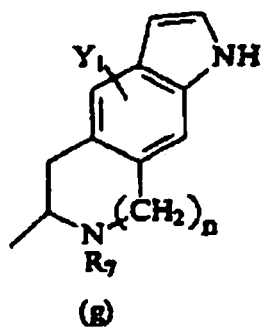
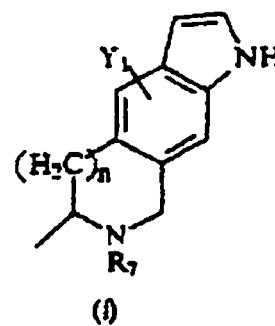
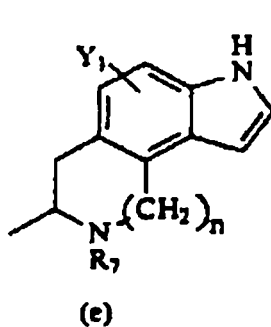
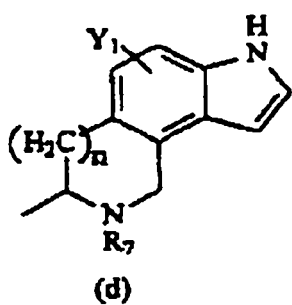
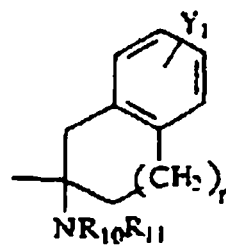
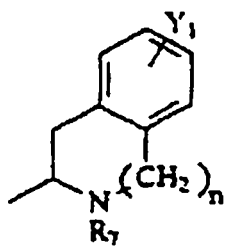
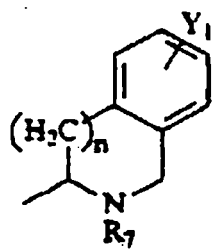
Z es N, O o S; cuando Z es O o S, no hay R₅;

65

R₅ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₃₋₈, alquino C₃₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más grupos Y₁;

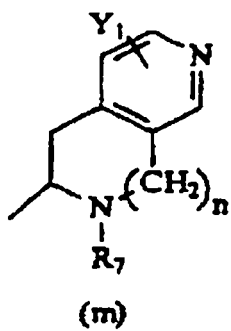
n es 0, 1, 2 ó 3;

R₆ es un grupo seleccionado del grupo constituido por las estructuras (a)-(bbb):

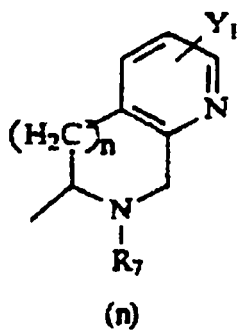


65

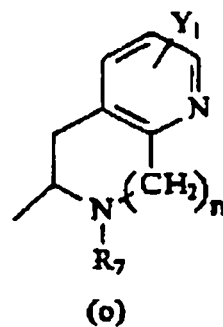
5



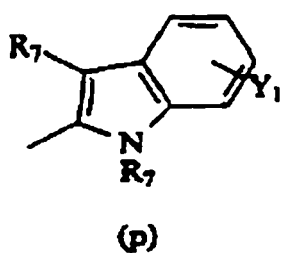
10



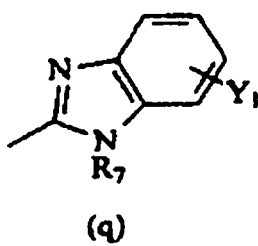
15



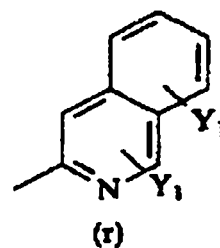
20



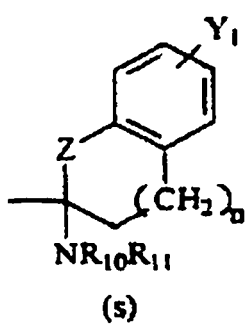
25



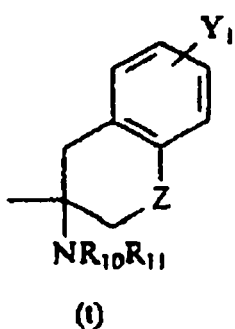
30



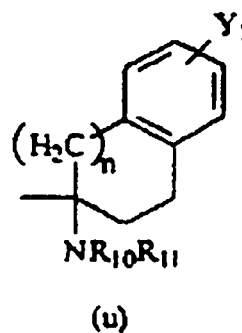
35



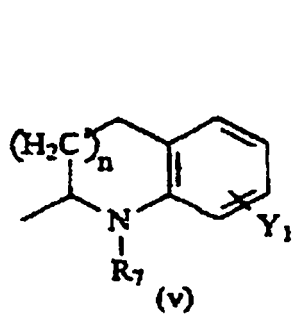
40



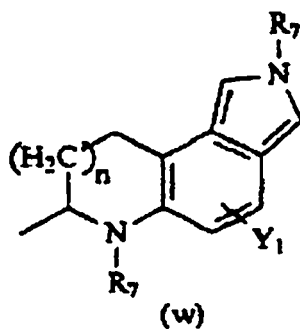
45



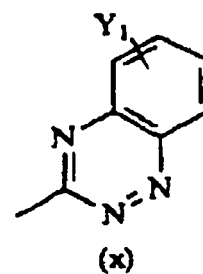
50



55

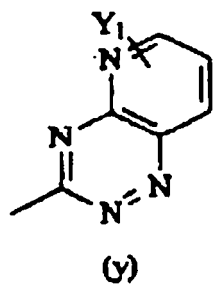


60

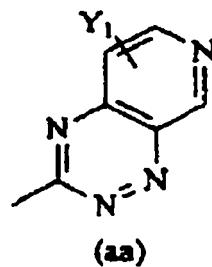
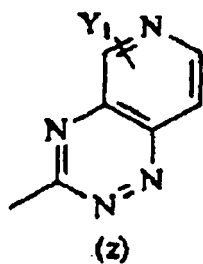


65

5

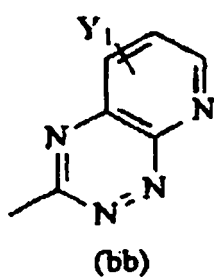


10

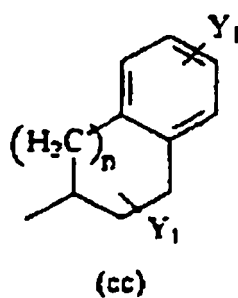


15

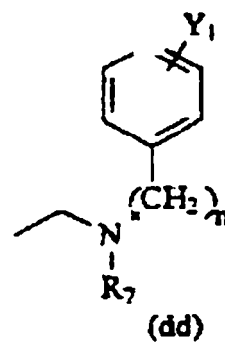
20



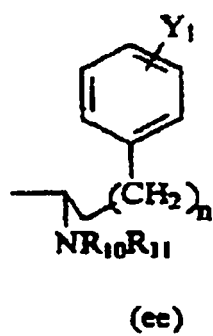
25



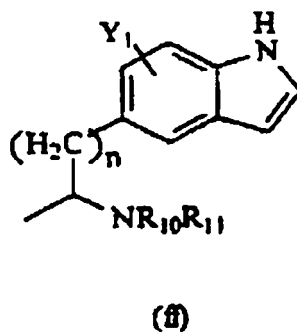
30



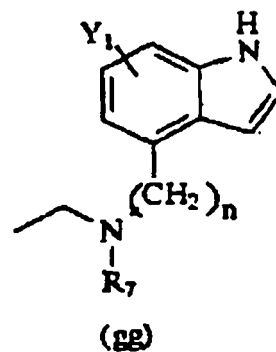
35



40



45



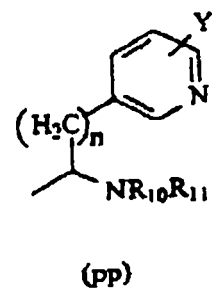
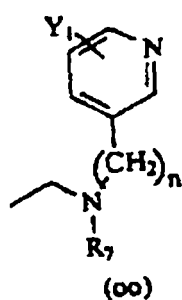
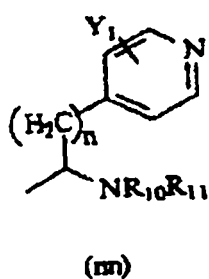
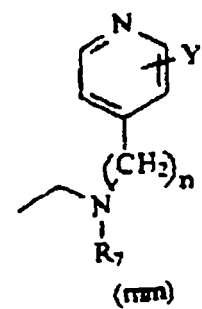
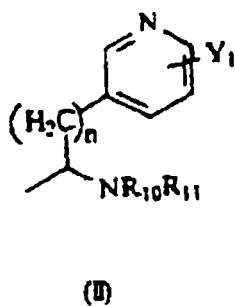
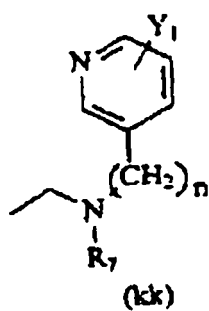
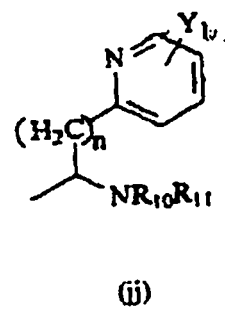
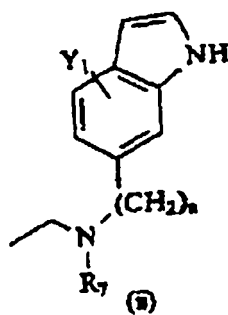
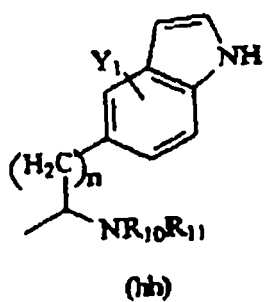
50

55

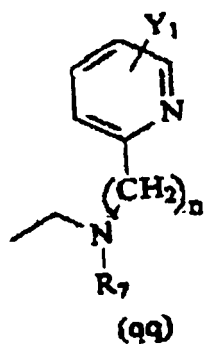
60

65

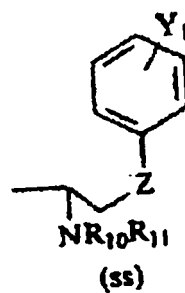
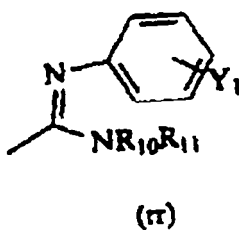
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

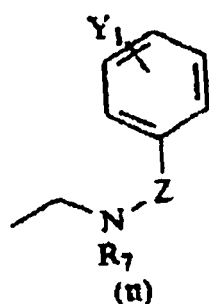


10

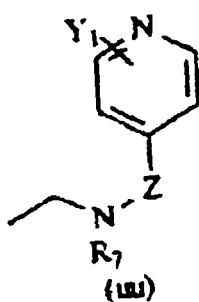


15

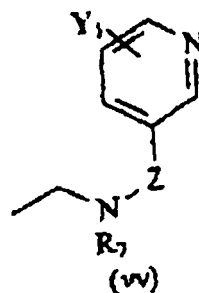
20



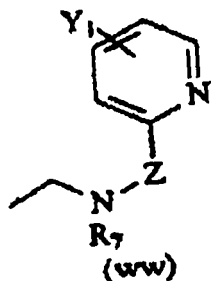
25



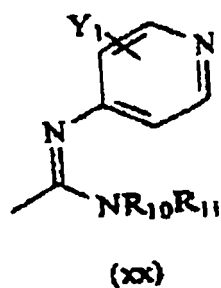
30



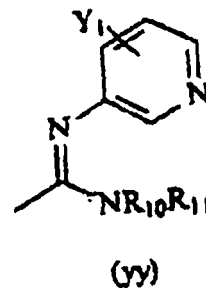
35



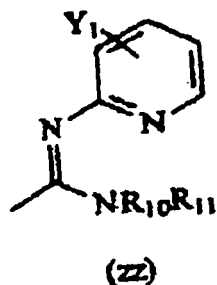
40



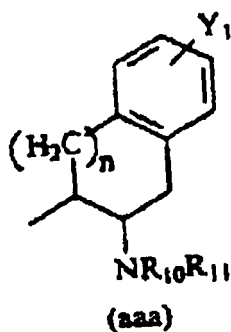
45



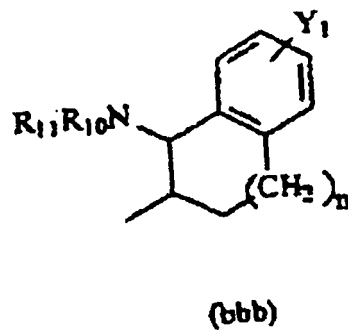
50



55



60



65

ES 2 300 436 T3

X₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈;

X₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈;

o X₁ y X₂ forman conjuntamente =O, =S o =NH;

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CH₂(CH₂)_nY₂ o C(=NH)NR₁₆R₁₇;

R₈ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₉ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₀ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₁ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₄ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₅ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R₁₆ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆; y

R₁₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes H, OH, Br, Cl, F, CN, CF₃, NO₂, N₃, alquilo C₁₋₆ o CH₂(CH₂)_nY₂', en el que Y₂' es H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que R₁, R₄, R₅, Y₁, Y₂, Z, n, X₁, X₂ y R₇-R₁₇ son como en la reivindicación 13;

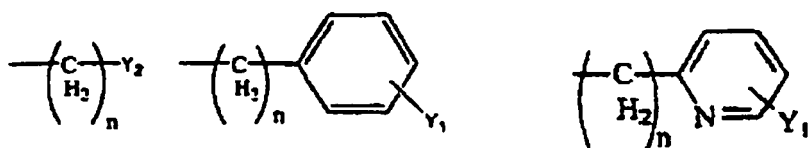
Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈, alquinilo C₃₋₈ o CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁; y

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(cc).

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y₁, Y₂, R₄, R₅, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 13;

R₁ es alquilo C₁₋₈ o una de las siguientes estructuras:



Y₃ es H;

ES 2 300 436 T3

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₈, en los que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R₆ es una fórmula seleccionada de las estructuras (a)-(r) mostradas anteriormente; y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅ o CH₂(CH₂)_nY₂.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y₁, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₅ son como en la reivindicación 13;

R₁ es alquilo C₁₋₈;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o metilo, en los que R₂ y R₃ no pueden ser ambos H al mismo tiempo;

R₄ es H, alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈, arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁ y el estereocentro adyacente a R₄ está en una configuración (S);

R₅ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂CO₂-alquilo C₁₋₈;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por las estructuras (a)-(c) y (h)-(o); y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅ o CH₂(CH₂)_nY₂.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto de fórmula (I) en la que Y₁, Z, n, X₁, X₂ y R₈-R₁₄ son como en la reivindicación 13;

R₁ es metilo;

Y₂ es H, CF₃, CO₂R₉, alquilo C₁₋₆, NR₁₀R₁₁, NHCOR₁₂, NHCO₂R₁₂, CONR₁₃R₁₄, CH₂OH, CH₂OR₈ o COCH₂R₉;

Y₃ es H;

R₂ y R₃ son cada uno H o metilo, de tal modo que cuando R₂ es H, R₃ sea metilo y viceversa;

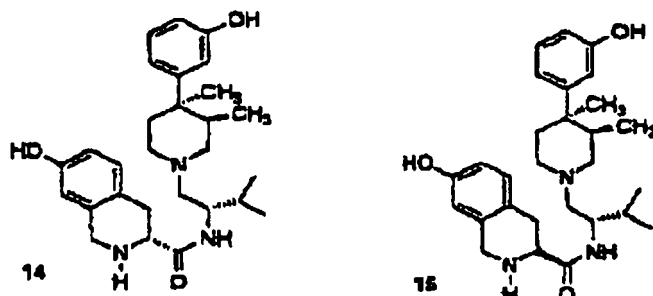
R₄ es alquilo C₁₋₈, CO₂-alquilo C₁₋₈ y el estereocentro adyacente a R₄ tiene una configuración (S);

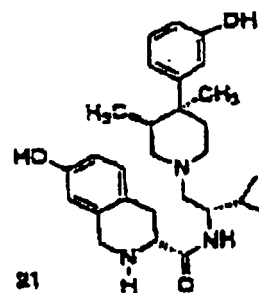
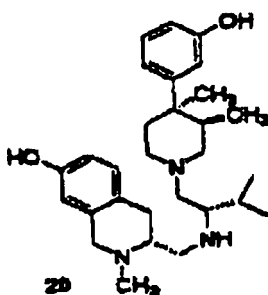
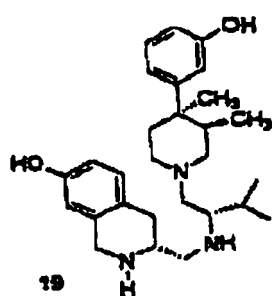
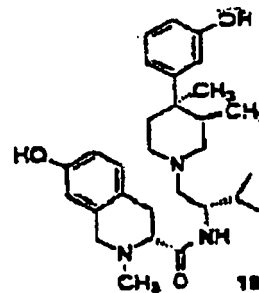
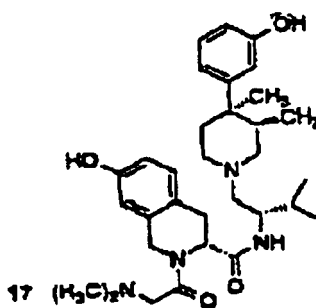
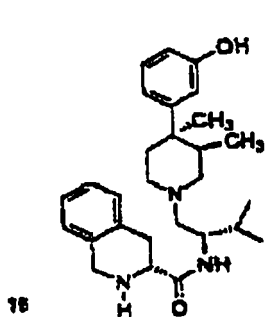
R₅ es H;

R₆ es un grupo que tiene una fórmula seleccionada del grupo constituido por (a) y (b); y

R₇ es H, alquilo C₁₋₈, CH₂-arilo sustituido con uno o más sustituyentes Y₁ o CH₂(CH₂)_nY₂.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho antagonista del receptor opiáceo kappa es un compuesto seleccionado de las fórmulas 14-21:



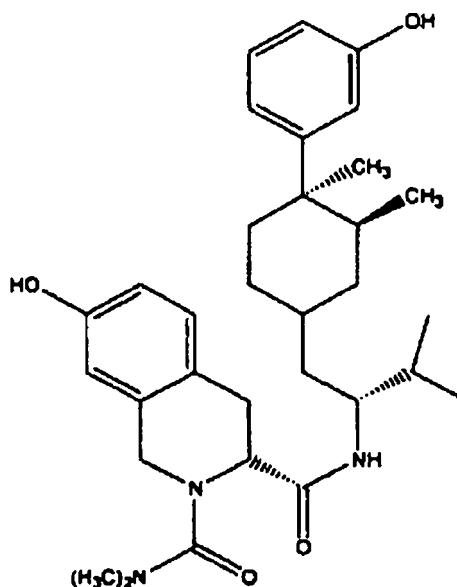


19. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicha composición es una composición inyectable.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicha composición es una composición administrable por vía oral.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en la que dicha composición administrable por vía oral está en una forma seleccionada del grupo constituido por comprimidos, cápsulas, trociscos, polvos, disoluciones, dispersiones, emulsiones y suspensiones.

22. El compuesto antagonista del receptor opiáceo kappa según la reivindicación 7, que tiene la fórmula química:



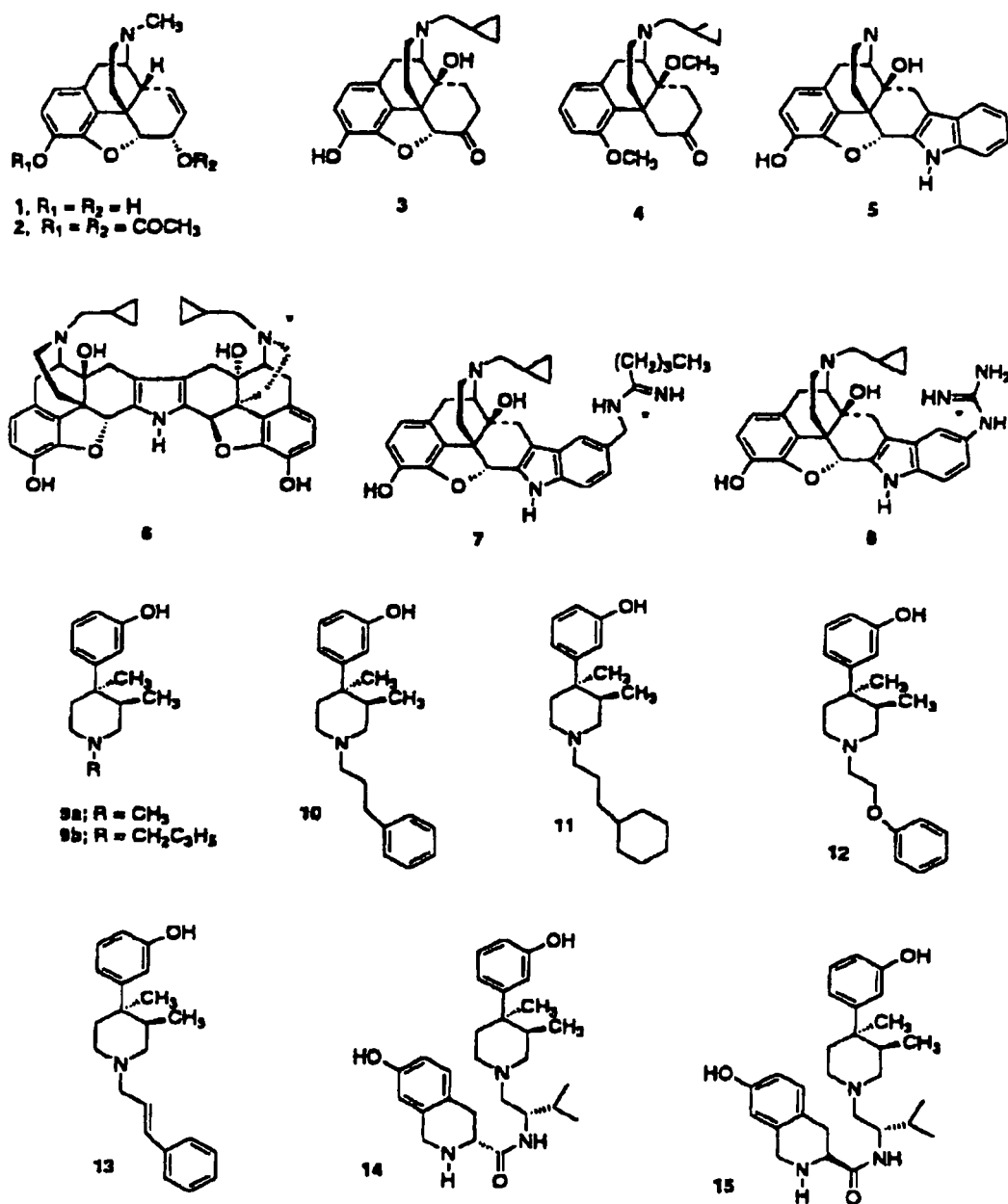
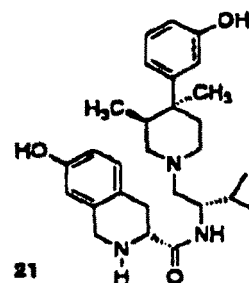
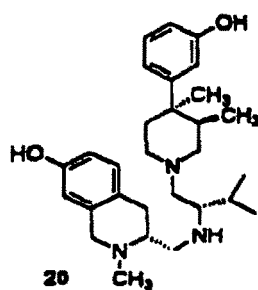
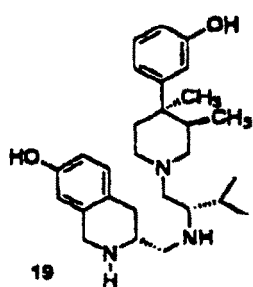
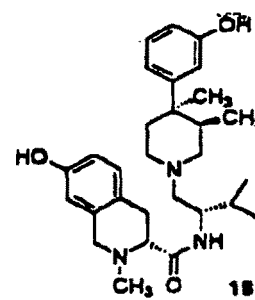
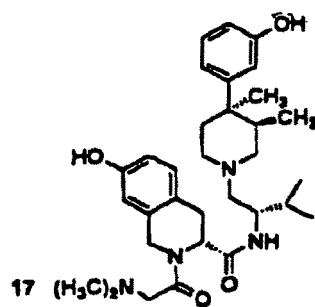
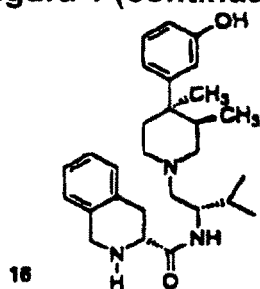
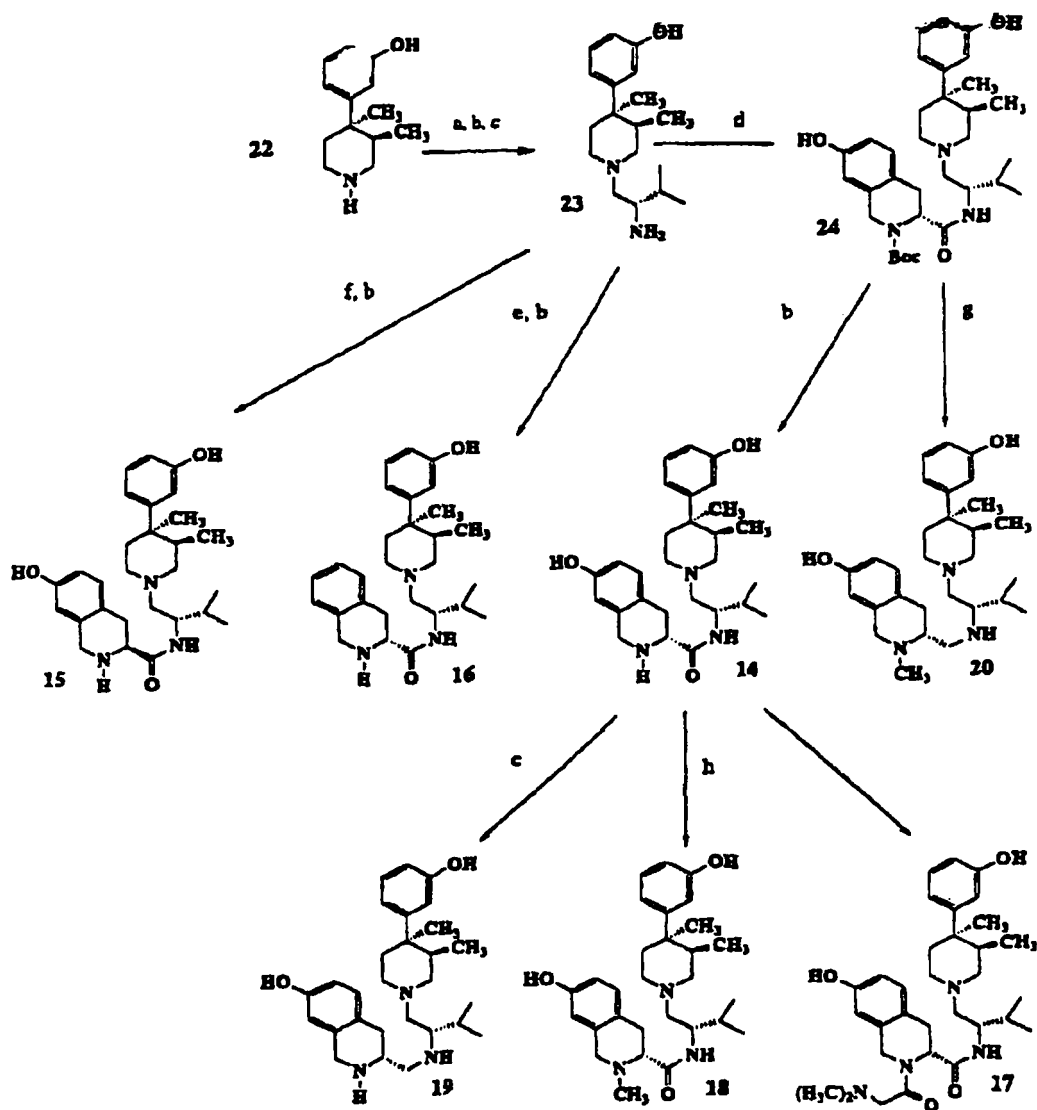


Figura 1

Figura 1 (continuación)

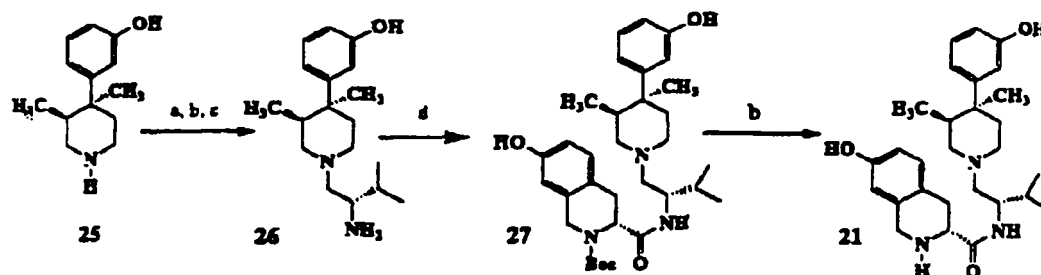




Reactivos: (a) Boc-L-valina, BOP, TEA, THF; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) borano/sulfuro de dimetilo; (d) ácido Boc-D-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, BOP, TEA, THF; (e) ácido Boc-D-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, BOP, TEA, THF; (f) ácido Boc-L-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, BOP, TEA, THF; (g) hidruro de litio y aluminio, THF; (h) formalina, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, dicloroetano; (i) *N,N*-dimetilglicina, BOP, TEA, THF.

Figura 2

Figura 3



Reactivos: (a) Boc-L-valina, BOP, TEA, THF; (b) TFA, CH₂Cl₂; (c) borano/sulfuro de dimetilo; (d) ácido Boc-D-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, BOP, TEA, THF.