

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 571**

51 Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06834766 .5**
96 Fecha de presentación: **15.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1974731**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE MORFINANO PARA SU USO COMO AGENTES ANTITUSIVOS.**

30 Prioridad:
21.12.2005 JP 2005367825

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
TORAY INDUSTRIES, INC.
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME CHUO-
KU
TOKYO 103-8666, JP

72 Inventor/es:
IZUMIMOTO, Naoki y
KAWAI, Koji

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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).

ES 2 369 571 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de morfinano para su uso como agentes antitusivos

Campo técnico

- 5 La presente invención hace referencia a un antitusivo que comprende como un ingrediente efectivo un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil para terapia o profilaxis de la tos.

Técnica anterior

- 10 Los antitusivos se usan ampliamente para terapia de tos asociada con trastornos respiratorios tales como resfriado (síndrome del resfriado común), bronquitis y neumonía. Los antitusivos se pueden clasificar en dos grupos de antitusivos centrales, los que actúan en el centro de la tos, y antitusivos periféricos. La mayoría de los antitusivos utilizados actualmente son los antitusivos centrales, y pueden clasificarse adicionalmente en antitusivos no narcóticos y antitusivos narcóticos.

- 15 Como antitusivos no narcóticos se usan frecuentemente hibenato de tipepidina, bromhidrato de dextrometorfano y similares. Sin embargo, a menudo causan somnolencia, mareo, dolor de cabeza o similares actuando sobre otros objetivos aparte del centro de la tos y tienen menos eficacia que los narcóticos, y así no inducen un efecto antitusivo suficiente.

- 20 Como antitusivos narcóticos, el fosfato de codeína, el fosfato de dihidrocodeína y similares se usan comúnmente y como resultado de ello se puede esperar eficacia relativamente más alta. Sin embargo, también acompañan efectos secundarios tales como estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y somnolencia y causan tolerancia, dependencia y abuso de drogas, lo que también es problemático.

- 25 Aunque el fosfato de codeína y el fosfato de dihidrocodeína tienen el esqueleto de morfinano, la posición 6 de los mismos está sustituida con un grupo hidroxilo y difiere del compuesto de acuerdo con la presente invención, que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en la posición 6 de los mismos. Entre los compuestos de morfinano que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en las posiciones 6 de los mismos, ya se ha comunicado que los compuestos cíclicos aminosustituidos tienen efectos antitusivos (Bibliografía de Patentes 1, 2 y 3). Además, se revelan las estructuras químicas de algunos compuestos entre los compuestos de morfinano, que tienen imido-sustituyentes cíclicos en la posición 6 de los mismos, aunque el efecto antitusivo de ellos no esté indicado directamente (Bibliografía no de Patentes 1, 2 y 3). Por otro lado, se ha revelado que el compuesto de acuerdo con la presente invención tiene un efecto terapéutico sobre micción frecuente e incontinencia urinaria (Bibliografía de Patentes 4), prurito (Bibliografía de Patentes 5), y dolor (Bibliografía de Patentes 6) (el uso terapéutico contra el dolor se reveló después de la fecha de prioridad de la presente solicitud).

- 30 Sin embargo, ninguna de estas revelaciones concluye que los compuestos de acuerdo con la presente invención tenga un efecto antitusivo destacable con pocos efectos secundarios, de tal forma que puedan ser útiles como antitusivos.

- 35 Bibliografía de Patentes 1: Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) N.º 41-18824.

Bibliografía de Patentes 2: Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) N.º 41-18823.

Bibliografía de Patentes 3: Publicación Internacional WO 95/03308.

Bibliografía de Patentes 4: Publicación Internacional WO 2004/033457 (Publicación Europea EP1555266).

Bibliografía de Patentes 5: Publicación Internacional WO 2005/094826.

- 40 Bibliografía de Patentes 6: Publicación Internacional WO 2006/049248.

Bibliografía no de Patentes 1: Simon C. y cols., Tetraedron, 50, 9757-9768, 1994.

Bibliografía no de Patentes 2: Sayre L. M. y cols., J. Med. Chem., 27, 1325-1335, 1984.

Bibliografía no de Patentes 3: Simon C. y cols., Synth. Commun., 22, 913-921, 1992.

Campo de la invención

- 45 **Problemas que la invención intenta solucionar**

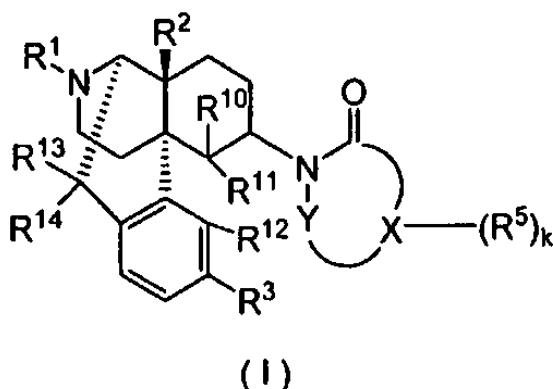
Un objeto de la presente invención es proporcionar un antitusivo que comprende como un ingrediente efectivo un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno o una sal de adición de ácido

farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil para terapia o profilaxis de la tos.

Medios para resolver el problema

Los autores de la presente invención presentes estudiaron intensivamente para alcanzar el objetivo anteriormente descrito de descubrir que los compuestos que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en una posición específica de la estructura de morfinano tienen un efecto antitusivo excelente y los efectos secundarios de los mismos son pequeños, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona un antitusivo que comprende como un ingrediente efectivo un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno de la Fórmula (I):



[donde R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₈, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₃-C₇, furanilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5), tienilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5) o piridilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5);

R² y R³ representan por sí mismos, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₇, aralquilo C₇-C₁₃ o alcanilo C₁-C₅; -X- representa alquilenilo, alquenileno o alquilileno C₂-C₇ (uno o más de los átomos de carbono en ellos pueden reemplazarse por (a) átomo(s) de nitrógeno, oxígeno y/o azufre) constituyendo una parte de la estructura de anillo;

Y representa enlace de valencia, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(-R⁴)-, -C(=O)-N(-R⁴)-, o, -C(=S)-N(-R⁴)-;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

k representa un número entero de 1 a 8;

el/los R⁵ representa(n) un sustituyente/sustituyentes en el número de k en la estructura de anillo, que representa(n) independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅, alquilideno C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, cicloalquilalquilideno C₇-C₁₃, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, aralquilideno C₇-C₁₃, ariloxi C₆-C₁₂, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato, (CH₂)_pSR⁷, (CH₂)_pS(O)R⁷, (CH₂)_pS(O)₂R⁷, (CH₂)_pOR⁷, (CH₂)_pC(=O)R⁷, (CH₂)_pOC(=O)R⁷, (CH₂)_pCO₂R⁷, (CH₂)_pS(O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pS(O)₂NR⁸R⁹, (CH₂)_pC(=O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pNR⁸R⁹, (CH₂)_pN(R⁸)C(=O)R⁹, o (CH₂)_pN(R⁸)S(O)₂R⁹, o entre los R⁵ en el número de k, dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre conjuntamente representan un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono conjuntamente representan un átomo de azufre para formar tiocarbonilo (con la condición de que, en el caso donde Y es enlace de valencia, el carbonilo así formado no se una directamente a un átomo de nitrógeno que se una a esqueleto de morfinano), cuatro R⁵ unidos al mismo átomo de carbono conjuntamente representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R⁵ en el número de k, dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, cada uno de los grupos anteriormente mencionados desde benzo hasta ciclohepteno está no sustituido o sustituido con 1 o más R⁶, en los que el/los R⁶ por sí mismo(s), representa(n) flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C₆-C₁₂, isotiocianato, (CH₂)_pSR⁷, (CH₂)_pS(O)R⁷, (CH₂)_pS(O)₂R⁷, (CH₂)_pOR⁷, (CH₂)_pC(=O)R⁷, (CH₂)_pOC(=O)R⁷, (CH₂)_pCO₂R⁷, (CH₂)_pS(O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pS(O)₂NR⁸R⁹, (CH₂)_pC(=O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pNR⁸R⁹, (CH₂)_pN(R⁸)C(=O)R⁹, o (CH₂)_pN(R⁸)S(O)₂R⁹;

p representa un número entero de 0 a 5;

R⁷, R⁸ y R⁹ representan por sí mismos hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₇, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₁₃;

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, (CH₂)_pOR⁷ o (CH₂)_pCO₂R⁷ (donde p y R⁷ representan los mismos significados según se describen anteriormente);

- 5 R¹¹ y R¹² se unen para formar -O-, -S- o -CH₂-, o R¹¹ representa hidrógeno y R¹² representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅; y

R¹³ y R¹⁴ conjuntamente representan oxo, o R¹³ representa hidrógeno y R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅; y la Fórmula (I) incluye (+), (-) y (±) isómeros]

- 10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo. La presente invención también proporciona un uso del derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno de acuerdo con la Fórmula (I) o con la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un antitusivo.

Efectos de la invención

El antitusivo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto terapéutico o profiláctico excelente frente a la tos y los efectos adversos del mismo son pequeños.

15 Mejor modo para llevar a cabo la invención

Como se describe anteriormente, el antitusivo de acuerdo con la presente invención comprende como ingrediente efectivo el derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la Fórmula (I) anteriormente descrita o por una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Entre los compuestos representados por la Fórmula (I), como por R¹³ y R¹⁴, se prefieren aquellos en los que R¹³ y R¹⁴ representan conjuntamente oxo o R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es hidrógeno o hidroxi y aquellos en los que tanto R¹³ como R¹⁴ son hidrógeno, es decir, compuestos no sustituidos.

Se prefieren especialmente aquellos en los que Y representa enlace de valencia o -C(=O)-.

- 25 R¹ es preferentemente hidrógeno, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenalquilo C₆-C₈, arilo C₆-C₁₂ o alqueno C₃-C₇, en particular, hidrógeno, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclobutenilmetilo, 2-ciclobuteniletilo, 3-ciclobutenilpropilo, fenilo, naftilo, alilo o prenilo. Entre éstos, se prefieren hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, alilo y prenilo y se prefieren especialmente hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y alilo.

R² y R³ son preferentemente hidrógeno, hidroxi, metoxi, etoxi, aliloxi, benciloxi, acetoxi o propionoxi, más preferentemente hidrógeno, hidroxi, metoxi o acetoxi.

- 30 -X- es preferentemente alqueno o alquenalqueno C₂-C₄ (un átomo de carbono en ello puede reemplazarse por un átomo de azufre) que constituye una parte de la estructura del anillo, más preferentemente, etileno (-CH₂-CH₂-), vinileno (-CH=CH-), propenileno (-CH₂-CH=CH-) o -S-CH=CH-.

k es preferentemente un número entero de 2 a 8, más preferentemente 2 a 6, siendo más preferentemente 2 ó 6.

- 35 Se prefiere que R⁵ sea alquilo C₁-C₅, alquilideno C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, aralquilo C₇-C₁₃ o aralquilideno C₇-C₁₃, o que dos R⁵ unidos a átomos adyacentes de carbono, respectivamente, formen conjuntamente benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, cada uno de los grupos mencionados anteriormente de benzo a ciclohepteno está no sustituido o sustituido con 1 o más R⁶. Además, se prefieren los casos en los que X es -S-CH=CH-, y entre los R⁵ en el número de k, cuatro R⁵ unidos al mismo átomo de oxígeno representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona. Se prefiere más que R⁵
- 40 sea metilo, etilo, etilideno, propilo, propilideno, butilo, butilideno, bencilo, bencilideno, fenilo, fenilideno o ciclohexilmetilo, o que dos R⁵ unidos átomos de carbono adyacentes, respectivamente, formen juntos benzo o ciclohexeno, los cuales benzo o ciclohexeno estén no sustituidos o sustituidos con 1 ó más R⁶, más preferentemente que dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, formen juntos benzo o ciclohexeno, los cuales benzo o ciclohexeno estén no sustituidos o sustituidos con 1 ó más (particularmente 1 a 4) R⁶. Además, se
- 45 prefieren especialmente los casos en los que X es -S-CH=CH- y entre el R⁴ en el número de k, cuatro R⁴ unidos al mismo átomo de azufre representen conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona. Aunque se prefiere también benzo no sustituido o ciclohexeno no sustituido, el/los sustituyente(s) R⁶ es (son) preferentemente e independientemente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxi, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo,
- 50 hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, fenoxi, acetoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetisulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino,

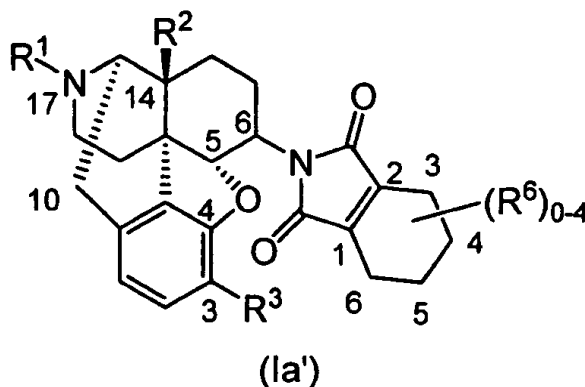
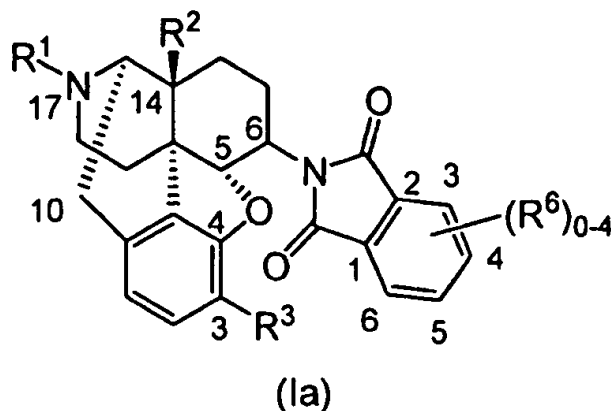
dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, amino, acetamino, acetaminometilo o metansulfonamida.

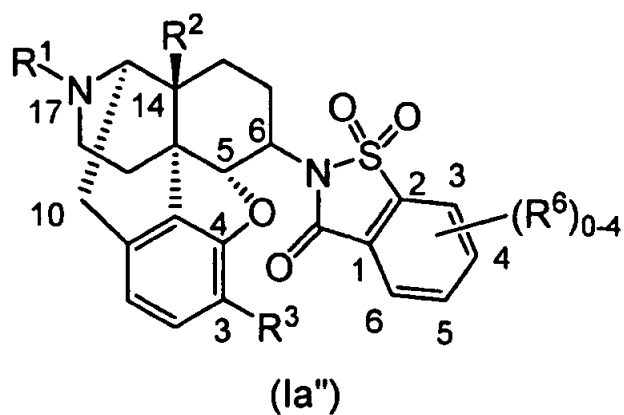
R^{10} es preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_5 , alilo o bencilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

Se prefiere que R^{11} y R^{12} estén unidos para formar -O-, o que R^{11} sea hidrógeno y R^{12} sea hidrógeno, hidroxi o metoxi y se prefiere más que R^{11} y R^{12} estén unidos para formar -O-.

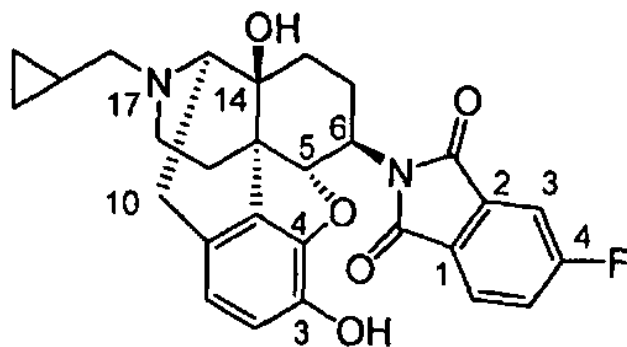
- 5 Ejemplos preferidos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido fosfórico; sales de ácidos orgánicos carboxílicos tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutárico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico; y sales de ácido sulfónico orgánicas tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido canforsulfónico. Entre éstas, se prefieren sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico, sal de ácido metanosulfónico y similares, pero la sal de adición de ácido no está restringida a ellas.

- 15 Entre los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, ejemplos específicos de aquellos en los que -X- es vinileno (-CH=CH-); Y es -C(=O)-; dos R^5 unidos a átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente benzo o ciclohexeno, los cuales benzo o ciclohexeno están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 ; R^{10} , R^{13} y R^{14} son hidrógeno; R^{11} y R^{12} están unidos para formar -O-, es decir, aquellos representados por la Fórmula (Ia) o (Ia') más adelante, así como aquellos en los que -X- es -S-CH=CH-; Y es enlace de valencia; cuatro R^5 unidos al átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona; dos R^5 unidos a átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente benzo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes R^6 ; R^{10} , R^{13} y R^{14} son hidrógeno; y R^{11} y R^{12} están unidos para formar -O-, es decir, aquellos representados por la Fórmula (Ia'') se muestran en la Tabla 1. En las tablas descritas a continuación, CPM significa ciclopropilmetilo; el número unido al sustituyente R^6 es la posición del sustituyente en el anillo benceno en la estructura de ftalimida, en el anillo ciclohexeno en la estructura de tetrahidroftalimida, o en el anillo benceno en la estructura de imida benzoica de O-sulfona; y el enlace en la posición 6 es α o β .





Entre los compuestos representados por la Fórmula (Ia), el compuesto donde R¹ es ciclopropilmetilo, R² y R³ son hidroxilo, R⁶ es 4-fluoro y la configuración del enlace en la posición 6 es β, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:



10 tiene como nombre *N*-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il]-4-fluoroftalimida.

Tabla 1-1

R¹	R²	R³	R⁶
CPM	OH	OH	(no sustituido)
CPM	OH	OH	3-F
CPM	OH	OH	4-F
CPM	OH	OH	3,6-F
CPM	OH	OH	4,5-F
CPM	OH	OH	3,4,5,6-F
CPM	OH	OH	3-Cl

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CPM	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	3,6-Cl
CPM	OH	OH	4,5-Cl
CPM	OH	OH	3-Br
CPM	OH	OH	4-Br
CPM	OH	OH	3,6-Br
CPM	OH	OH	4,5-Br
CPM	OH	OH	3-Me
CPM	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	3,6-Me
CPM	OH	OH	4,5-Me
CPM	OH	OH	3-OMe
CPM	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	3,6-OMe
CPM	OH	OH	4,5-OMe
CPM	OH	OH	3-OH
CPM	OH	OH	4-OH
CPM	OH	OH	3,6-OH
CPM	OH	OH	4,5-OH
CPM	OH	OH	3-NO ₂
CPM	OH	OH	4-NO ₂
CPM	OH	OH	3,6-NO ₂
CPM	OH	OH	4,5-NO ₂
CPM	OH	OH	3-NH ₂
CPM	OH	OH	4-NH ₂
CPM	OH	OH	3,6-NH ₂
CPM	OH	OH	4,5-NH ₂
alilo	OH	OH	(no sustituido)
alilo	OH	OH	3-F
alilo	OH	OH	4-F
alilo	OH	OH	3,6-F
alilo	OH	OH	4,5-F
alilo	OH	OH	3,4,5,6-F

Tabla 1-2

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
alilo	OH	OH	3-Cl
alilo	OH	OH	4-Cl
alilo	OH	OH	3,6-Cl
alilo	OH	OH	4,5-Cl
alilo	OH	OH	3-Br
alilo	OH	OH	4-Br
alilo	OH	OH	3,6-Br
alilo	OH	OH	4,5-Br
alilo	OH	OH	3-Me
R ¹	R ²	R ³	R ⁶
alilo	OH	OH	4-Me
alilo	OH	OH	3,6-Me
alilo	OH	OH	4,5-Me
alilo	OH	OH	3-OMe
alilo	OH	OH	4-OMe
alilo	OH	OH	3,6-OMe
alilo	OH	OH	4,5-OMe
alilo	OH	OH	3-OH
alilo	OH	OH	4-OH
alilo	OH	OH	3,6-OH
alilo	OH	OH	4,5-OH
alilo	OH	OH	3-NO ₂
alilo	OH	OH	4-NO ₂
alilo	OH	OH	3,6-NO ₂
alilo	OH	OH	4,5-NO ₂
alilo	OH	OH	3-NH ₂
alilo	OH	OH	4-NH ₂
alilo	OH	OH	3,6-NH ₂
alilo	OH	OH	4,5-NH ₂
CPM	H	OH	(no sustituido)
CPM	H	OH	3-F
CPM	H	OH	4-F

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CPM	H	OH	3,6-F
CPM	H	OH	4,5-F
CPM	H	OH	3,4,5,6-F
CPM	H	OH	3-Cl
CPM	H	OH	4-Cl
CPM	H	OH	3,6-Cl
CPM	H	OH	4,5-Cl
CPM	H	OH	3-Br
CPM	H	OH	4-Br
CPM	H	OH	3,6-Br

Tabla 1-3

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CPM	H	OH	4,5-Br
CPM	H	OH	3-Me
CPM	H	OH	4-Me
CPM	H	OH	3,6-Me
CPM	H	OH	4,5-Me
CPM	H	OH	3-OMe
CPM	H	OH	4-OMe
CPM	H	OH	3,6-OMe
CPM	H	OH	4,5-OMe
CPM	H	OH	3-OH
CPM	H	OH	4-OH
CPM	H	OH	3,6-OH
CPM	H	OH	4,5-OH
CPM	H	OH	3-NO ₂
CPM	H	OH	4-NO ₂
CPM	H	OH	3,6-NO ₂
CPM	H	OH	4,5-NO ₂
CPM	H	OH	3-NH ₂
CPM	H	OH	4-NH ₂
CPM	H	OH	3,6-NH ₂

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CPM	H	OH	4,5-NH ₂
alilo	H	OH	(no sustituido)
alilo	H	OH	3-F
alilo	H	OH	4-F
alilo	H	OH	3,6-F
alilo	H	OH	4,5-F
alilo	H	OH	3,4,5,6-F
alilo	H	OH	3-Cl
alilo	H	OH	4-Cl
alilo	H	OH	3,6-Cl
alilo	H	OH	4,5-Cl
alilo	H	OH	3-Br
alilo	H	OH	4-Br
alilo	H	OH	3,6-Br
alilo	H	OH	4,5-Br
alilo	H	OH	3-Me
alilo	H	OH	4-Me
alilo	H	OH	3,6-Me
alilo	H	OH	4,5-Me
alilo	H	OH	3-OMe
alilo	H	OH	4-OMe

Tabla 1-4

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
alilo	H	OH	3,6-OMe
alilo	H	OH	4,5-OMe
alilo	H	OH	3-OH
alilo	H	OH	4-OH
alilo	H	OH	3,6-OH
alilo	H	OH	4,5-OH
alilo	H	OH	3-NO ₂
alilo	H	OH	4-NO ₂
alilo	H	OH	3,6-NO ₂

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
alilo	H	OH	4,5-NO ₂
alilo	H	OH	3-NH ₂
alilo	H	OH	4-NH ₂
alilo	H	OH	3,6-NH ₂
alilo	H	OH	4,5-NH ₂
CPM	OAc	OH	(no sustituido)
CPM	OAc	OH	3-F
CPM	OAc	OH	4-F
CPM	OAc	OH	3,6-F
CPM	OAc	OH	4,5-F
CPM	OAc	OH	3,4,5,6-F
CPM	OAc	OH	3-Cl
CPM	OAc	OH	4-Cl
CPM	OAc	OH	3,6-Cl
CPM	OAc	OH	4,5-Cl
CPM	OAc	OH	3-Br
CPM	OAc	OH	4-Br
CPM	OAc	OH	3,6-Br
CPM	OAc	OH	4,5-Br
CPM	OAc	OH	3-Me
CPM	OAc	OH	4-Me
CPM	OAc	OH	3,6-Me
CPM	OAc	OH	4,5-Me
CPM	OAc	OH	3-OMe
CPM	OAc	OH	4-OMe
CPM	OAc	OH	3,6-OMe
CPM	OAc	OH	4,5-OMe
CPM	OAc	OH	3-OH
CPM	OAc	OH	4-OH
CPM	OAc	OH	3,6-OH
CPM	OAc	OH	4,5-OH
CPM	OAc	OH	3-NO ₂

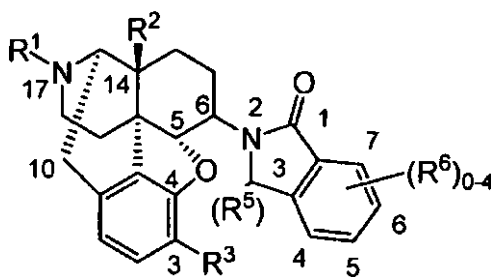
Tabla 1-5

R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CPM	OAc	OH	4-NO ₂
alilo	OAc	OH	3,6-NH ₂
alilo	OAc	OH	4,5-NH ₂
CPM	OAc	OH	3,6-NO ₂
CPM	OAc	OH	4,5-NO ₂
CPM	OAc	OH	3-NH ₂
CPM	OAc	OH	4-NH ₂
CPM	OAc	OH	3,6-NH ₂
CPM	OAc	OH	4,5-NH ₂
alilo	OAc	OH	(no sustituido)
alilo	OAc	OH	3-F
alilo	OAc	OH	4-F
alilo	OAc	OH	3,6-F
alilo	OAc	OH	4,5-F
alilo	OAc	OH	3,4,5,6-F
alilo	OAc	OH	3-Cl
alilo	OAc	OH	4-Cl
alilo	OAc	OH	3,6-Cl
alilo	OAc	OH	4,5-Cl
alilo	OAc	OH	3-Br
alilo	OAc	OH	4-Br
alilo	OAc	OH	3,6-Br
alilo	OAc	OH	4,5-Br
alilo	OAc	OH	3-Me
alilo	OAc	OH	4-Me
alilo	OAc	OH	3,6-Me
alilo	OAc	OH	4,5-Me
alilo	OAc	OH	3-OMe
alilo	OAc	OH	4-OMe
alilo	OAc	OH	3,6-OMe
alilo	OAc	OH	4,5-OMe
alilo	OAc	OH	3-OH

(continuación)

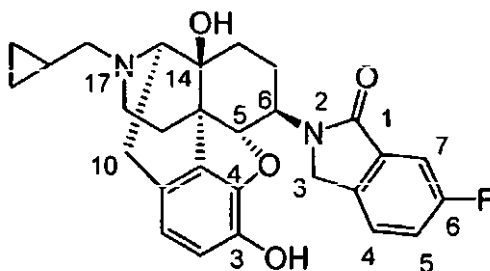
R ¹	R ²	R ³	R ⁶
alilo	OAc	OH	4-OH
alilo	OAc	OH	3,6-OH
alilo	OAc	OH	4,5-OH
alilo	OAc	OH	3-NO ₂
alilo	OAc	OH	4-NO ₂
alilo	OAc	OH	3,6-NO ₂
alilo	OAc	OH	4,5-NO ₂
alilo	OAc	OH	3-NH ₂
alilo	OAc	OH	4-NH ₂
alilo	OAc	OH	3,6-NH ₂
alilo	OAc	OH	4,5-NH ₂

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, ejemplos específicos de aquellos en los que -X- es propenileno (-CH₂-CH=CH-); Y es enlace de valencia; dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente benzo que está no sustituida o sustituida con uno o más sustituyentes R⁶; R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno; R¹¹ y R¹² se unen para formar -O-, es decir, aquellos representados por la Fórmula (Ib) a continuación se muestran en la Tabla 2. El número unido al sustituyente R⁶ es la posición del sustituyente en el benceno sobre el anillo en la estructura de isoindol, mostrada en la fórmula a continuación; y "-" significa que la posición 3 de la estructura de isoindol está no sustituida. El enlace en la posición 6 de la estructura de morfinano es α o β.



(Ib)

Entre los compuestos representados por Fórmula (Ib), el compuesto donde R¹ es ciclopropilmetilo, R² y R³ son hidroxilo, R⁶ es 6-fluoro y la configuración del enlace en la posición 6 es β, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:



tiene como nombre 2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroimorfinan-6β-il]-6-fluoro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.

Tabla 2-1

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
CPM	OH	OH	-	(no sustituido)
CPM	OH	OH	-	4-F
CPM	OH	OH	-	5-F
CPM	OH	OH	-	6-F
CPM	OH	OH	-	7-F
CPM	OH	OH	-	5,6-F
CPM	OH	OH	-	4,5,6,7-F
CPM	OH	OH	-	4-Cl
CPM	OH	OH	-	5-Cl
CPM	OH	OH	-	6-Cl
CPM	OH	OH	-	7-Cl
CPM	OH	OH	-	5,6-Cl
CPM	OH	OH	-	4-Me
CPM	OH	OH	-	5-Me
CPM	OH	OH	-	6-Me
CPM	OH	OH	-	7-Me
CPM	OH	OH	-	5,6-Me
CPM	OH	OH	-	4-OMe
CPM	OH	OH	-	5-OMe
CPM	OH	OH	-	6-OMe
CPM	OH	OH	-	7-OMe
CPM	OH	OH	-	5,6-OMe
alilo	OH	OH	-	(no sustituido)
alilo	OH	OH	-	4-F
alilo	OH	OH	-	5-F
alilo	OH	OH	-	6-F
alilo	OH	OH	-	7-F
alilo	OH	OH	-	5,6-F
alilo	OH	OH	-	4,5,6,7-F
alilo	OH	OH	-	4-Cl
alilo	OH	OH	-	5-Cl
alilo	OH	OH	-	6-Cl

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	OH	OH	-	7-Cl
alilo	OH	OH	-	5,6-Cl
alilo	OH	OH	-	4-Me
alilo	OH	OH	-	5-Me
alilo	OH	OH	-	6-Me
alilo	OH	OH	-	7-Me
alilo	OH	OH	-	5,6-Me
alilo	OH	OH	-	4-OMe

Tabla 2-2

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	OH	OH	-	5-OMe
alilo	OH	OH	-	6-OMe
alilo	OH	OH	-	7-OMe
alilo	OH	OH	-	5,6-OMe
CPM	H	OH	-	(no sustituido)
CPM	H	OH	-	4-F
CPM	H	OH	-	5-F
CPM	H	OH	-	6-F
CPM	H	OH	-	7-F
CPM	H	OH	-	5,6-F
CPM	H	OH	-	4,5,6,7-F
CPM	H	OH	-	4-Cl
CPM	H	OH	-	5-Cl
CPM	H	OH	-	6-Cl
CPM	H	OH	-	7-Cl
CPM	H	OH	-	5,6-Cl
CPM	H	OH	-	4-Me
CPM	H	OH	-	5-Me
CPM	H	OH	-	6-Me
CPM	H	OH	-	7-Me
CPM	H	OH	-	5,6-Me

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
CPM	H	OH	-	4-OMe
CPM	H	OH	-	5-OMe
CPM	H	OH	-	6-OMe
CPM	H	OH	-	7-OMe
CPM	H	OH	-	5,6-OMe
alilo	H	OH	-	(no sustituido)
alilo	H	OH	-	4-F
alilo	H	OH	-	5-F
alilo	H	OH	-	6-F
alilo	H	OH	-	7-F
alilo	H	OH	-	5,6-F
alilo	H	OH	-	4,5,6,7-F
alilo	H	OH	-	4-Cl
alilo	H	OH	-	5-Cl
alilo	H	OH	-	6-Cl
alilo	H	OH	-	7-Cl
alilo	H	OH	-	5,6-Cl
alilo	H	OH	-	4-Me
alilo	H	OH	-	5-Me
alilo	H	OH	-	6-Me

Tabla 2-3

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	H	OH	-	7-Me
alilo	H	OH	-	5,6-Me
alilo	H	OH	-	4-OMe
alilo	H	OH	-	5-OMe
alilo	H	OH	-	6-OMe
alilo	H	OH	-	7-OMe
alilo	H	OH	-	5,6-OMe
CPM	OH	OH	OH	(no sustituido)
CPM	OH	OH	OH	4-F

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
CPM	OH	OH	OH	5-F
CPM	OH	OH	OH	6-F
CPM	OH	OH	OH	7-F
CPM	OH	OH	OH	5,6-F
CPM	OH	OH	OH	4,5,6,7-F
CPM	OH	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	OH	5-Cl
CPM	OH	OH	OH	6-Cl
CPM	OH	OH	OH	7-Cl
CPM	OH	OH	OH	5,6-Cl
CPM	OH	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	OH	5-Me
CPM	OH	OH	OH	6-Me
CPM	OH	OH	OH	7-Me
CPM	OH	OH	OH	5,6-Me
CPM	OH	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	OH	5-OMe
CPM	OH	OH	OH	6-OMe
CPM	OH	OH	OH	7-OMe
CPM	OH	OH	OH	5,6-OMe
alilo	OH	OH	OH	(no sustituido)
alilo	OH	OH	OH	4-F
alilo	OH	OH	OH	5-F
alilo	OH	OH	OH	6-F
alilo	OH	OH	OH	7-F
alilo	OH	OH	OH	5,6-F
alilo	OH	OH	OH	4,5,6,7-F
alilo	OH	OH	OH	4-Cl
alilo	OH	OH	OH	5-Cl
alilo	OH	OH	OH	6-Cl
alilo	OH	OH	OH	7-Cl
alilo	OH	OH	OH	5,6-Cl

Tabla 2-4

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	OH	OH	OH	4-Me
alilo	OH	OH	OH	5-Me
alilo	OH	OH	OH	6-Me
alilo	OH	OH	OH	7-Me
alilo	OH	OH	OH	5,6-Me
alilo	OH	OH	OH	4-OMe
alilo	OH	OH	OH	5-OMe
alilo	OH	OH	OH	6-OMe
alilo	OH	OH	OH	7-OMe
alilo	OH	OH	OH	5,6-OMe
CPM	H	OH	OH	(no sustituido)
CPM	H	OH	OH	4-F
CPM	H	OH	OH	5-F
CPM	H	OH	OH	6-F
CPM	H	OH	OH	7-F
CPM	H	OH	OH	5,6-F
CPM	H	OH	OH	4,5,6,7-F
CPM	H	OH	OH	4-Cl
CPM	H	OH	OH	5-Cl
CPM	H	OH	OH	6-Cl
CPM	H	OH	OH	7-Cl
CPM	H	OH	OH	5,6-Cl
CPM	H	OH	OH	4-Me
CPM	H	OH	OH	5-Me
CPM	H	OH	OH	6-Me
CPM	H	OH	OH	7-Me
CPM	H	OH	OH	5,6-Me
CPM	H	OH	OH	4-OMe
CPM	H	OH	OH	5-OMe
CPM	H	OH	OH	6-OMe
CPM	H	OH	OH	7-OMe
CPM	H	OH	OH	5,6-OMe

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	H	OH	OH	(no sustituido)
alilo	H	OH	OH	4-F
alilo	H	OH	OH	5-F
alilo	H	OH	OH	6-F
alilo	H	OH	OH	7-F
alilo	H	OH	OH	5,6-F
alilo	H	OH	OH	4,5,6,7-F
alilo	H	OH	OH	4-Cl
alilo	H	OH	OH	5-Cl

Tabla 2-5

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	H	OH	OH	6-Cl
alilo	H	OH	OH	7-Cl
alilo	H	OH	OH	5,6-Cl
alilo	H	OH	OH	4-Me
alilo	H	OH	OH	5-Me
alilo	H	OH	OH	6-Me
alilo	H	OH	OH	7-Me
alilo	H	OH	OH	5,6-Me
alilo	H	OH	OH	4-OMe
alilo	H	OH	OH	5-OMe
alilo	H	OH	OH	6-OMe
alilo	H	OH	OH	7-OMe
alilo	H	OH	OH	5,6-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	(no sustituido)
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-F
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4,5,6,7-F

(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Cl
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Me
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
CPM	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-OMe
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	(no sustituido)
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-F
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-F
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-F
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-F
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-F

Tabla 2-6

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	4,5,6,7-F
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Cl
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-Me

(Continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Me
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
alilo	OH	OH	CH ₂ COOMe	5,6-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	(no sustituido)
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4,5,6,7-F
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Cl
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Me
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
CPM	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-OMe
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	(no sustituido)
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	4-F

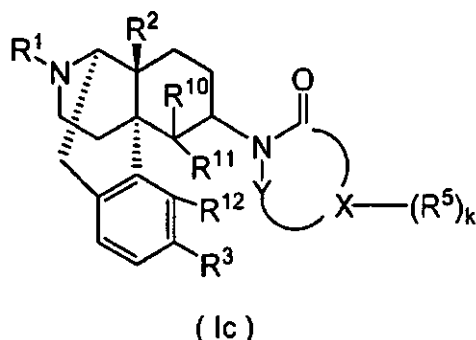
(continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5-F

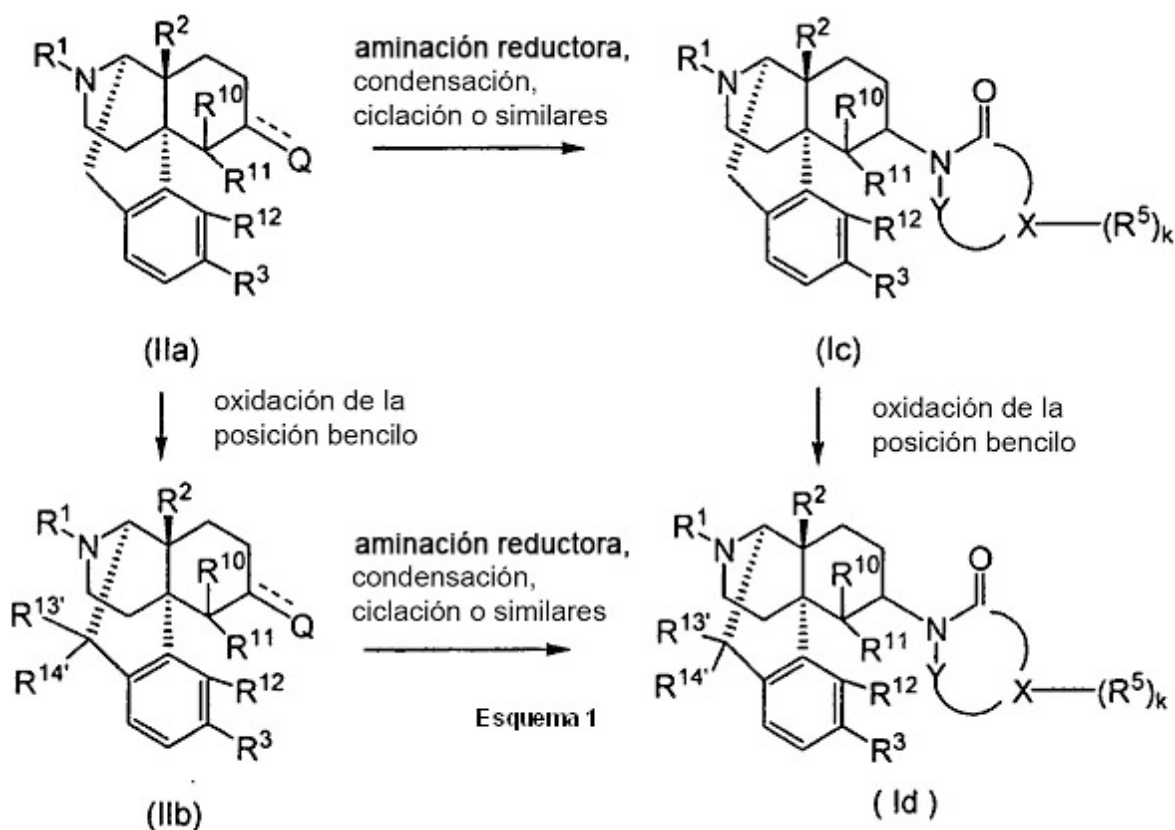
Tabla 2-7

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	6-F
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	7-F
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-F
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	4,5,6,7-F
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Cl
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Cl
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Cl
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Cl
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Cl
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	4-Me
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5-Me
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	6-Me
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	7-Me
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-Me
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	4-OMe
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5-OMe
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	6-OMe
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	7-OMe
alilo	H	OH	CH ₂ COOMe	5,6-OMe

- 5 Entre los derivados de morfinano que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la Fórmula (I), o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se usan como un ingrediente efectivo del antitusivo de acuerdo con la presente invención, aquellos en los que tanto R¹³ como R¹⁴ son hidrógeno, es decir, los compuestos representados por la Fórmula (Ic) (en los que R¹, R², R³, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², k, X e Y tienen los mismos significados como se describen anteriormente) o las sales de adición de ácido
- 10 farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden producirse, concretamente, por el procedimiento descrito en la Publicación Internacional N.º WO 04/033457 (Publicación Europea EP1555266).



Entre los derivados de morfinano que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representados por la Fórmula (I), o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se usan como un ingrediente efectivo del antitusivo de acuerdo con la presente invención, aquellos en los que tanto R^{13} como R^{14} son $R^{13'}$ y $R^{14'}$ (en los que $R^{13'}$ y $R^{14'}$ representan conjuntamente oxo, o $R^{13'}$ es hidrógeno y $R^{14'}$ es hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o alcaniloxi C_1-C_5), es decir, los compuestos representados por la Fórmula (Id) (en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , k , X e Y tienen los mismos significados según se describen anteriormente) pueden producirse, como se muestra en el Esquema 1, oxidando directamente la posición bencilo del derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la Fórmula (Ic) (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , k , X e Y tienen los mismos significados según se describen anteriormente) obtenida por el procedimiento descrito en la Publicación Internacional WO 04/033457 (Publicación Europea EP1555266), o aplicando el procedimiento descrito en la Publicación Internacional N.º WO 04/033457 (Publicación Europea EP1555266) al intermedio representado en la Fórmula (IIb) (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , $R^{13'}$ y $R^{14'}$ tienen los mismos significados descritos anteriormente, Q es oxo o dibencilamino) obtenida oxidando la posición bencilo del derivado de morfinano representado por la Fórmula (IIa) (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen los mismos significados según se describen anteriormente, Q es oxo o dibencilamino). La oxidación de la posición bencilo puede conseguirse introduciendo directamente un grupo hidroxilo o un grupo oxo, introduciendo un grupo oxo y reduciéndolo después a un grupo hidroxilo, o introduciendo un grupo hidroxilo y después oxidándolo a un grupo oxo. Dependiendo del tipo del sustituyente, se pueden añadir etapas de protección y de desprotección según se requieran.



- En la etapa de oxidación, se puede emplear cualquier agente oxidante que se pueda usar usualmente para la oxidación de la posición bencilo. Para introducir un grupo hidroxilo pueden utilizarse como el agente oxidante, por ejemplo, sales de manganeso (III), tales como acetato de manganeso (III); compuestos de plomo tales como tetracetato de plomo; peróxidos orgánicos tales como peróxido de t-butilhidro y peróxido de benzoilo; compuestos de cerio tales como nitrato de amonio cérico (IV) (CAN); y oxígeno. Entre estos agentes oxidantes, nitrato de amonio cérico (IV) es útil porque puede obtenerse selectivamente en algunos casos compuesto de α -hidroxilo. Usando un agente oxidante que contiene un ácido orgánico tal como ácido acético, se puede introducir de forma efectiva un grupo alcanilo tal como grupo acetoxi en algunos casos.
- En caso de introducir un grupo oxo se pueden emplear, por ejemplo, permanganatos tales como permanganato de potasio; compuestos de manganeso tales como dióxido de manganeso; compuestos de cromo tales como óxido de cromo y dicromato de sodio; compuestos de selenio tales como dióxido de selenio; peryodatos tales como peryodato de sodio; quinonas tales como DDQ; compuestos de plata tales como óxido de plata; compuestos de cerio tales como nitrato de amonio cérico (IV) (CAN); halógenos (cloro, bromo y yodo); oxígeno; y peróxido de hidrógeno.
- Las condiciones de reacción tales como disolvente de reacción, temperatura de reacción, tiempo de reacción, concentración del sustrato, proporción equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente oxidante empleado. Por ejemplo, en casos donde se usa un compuesto de cerio tal como nitrato de amonio cérico (IV) (CAN), el compuesto deseado puede obtenerse con un alto rendimiento haciendo reaccionar 4 equivalentes del agente oxidante con respecto al sustrato a temperatura ambiente en sistema disolvente mixto de acetonitrilo/agua.
- En casos donde se reduce un grupo oxo a un grupo hidroxilo, se puede emplear usualmente cualquier agente reductor en la reducción de compuestos carbonilo y se puede emplear preferentemente un agente reductor hidruro tal como borohidruro de sodio o hidruro de litio aluminio.
- Las condiciones de reacción tales como disolvente de reacción, temperatura de reacción, tiempo de reacción, concentración del sustrato, proporción equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente reductor empleado. Por ejemplo, en casos donde se usa borohidruro de sodio, el compuesto deseado puede obtenerse con un alto rendimiento llevando a cabo la reacción en un disolvente alcohólico tal como metanol a temperatura ambiente. En casos donde el grupo hidroxilo está formado por la etapa de reducción del grupo oxo, el isómero- β puede obtenerse selectivamente en algunos casos, lo contrario que en los casos donde el grupo hidroxilo se forma directamente.
- En casos en los que un grupo hidroxilo se oxida a un grupo oxo, cualquier agente oxidante que se emplee usualmente en oxidar un compuesto hidroxilo se puede emplear y se pueden emplear preferentemente clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), dióxido de manganeso, DMSO/cloruro de oxalilo y productos de oxidación de peryodato.
- Las condiciones de reacción tales como disolvente de reacción, temperatura de reacción, tiempo de reacción, concentración del sustrato, proporción equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente oxidante empleado. Por ejemplo, en casos donde se usa DMSO/cloruro de oxalilo, el compuesto deseado puede obtenerse con un alto rendimiento llevando a cabo la reacción en un disolvente halógeno tal como diclorometano, a -78°C a 0°C .
- La conversión del compuesto hidroxilo en el compuesto alcoxi o el compuesto alcanilo puede conseguirse en las condiciones usuales de eterificación o acilación. La conversión del compuesto en una sal puede conseguirse mezclando el compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable en agua o en diversos disolventes orgánicos y llevando a cabo concentración hasta sequedad, reprecipitación, recristalización o similar.
- El hecho de que los derivados de morfina que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la Fórmula (I) y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo sean útiles para la terapia de la tos puede confirmarse mostrando acción inhibitoria contra la tos en un conejillo de Indias, tos que se ha inducido administrando ácido cítrico al conejillo de Indias. La acción inhibitoria contra la tos inducida por administración de ácido cítrico se puede confirmar por el procedimiento descrito en los Ejemplos, pero el procedimiento no está restringido a ello.
- Dado que el antitusivo de acuerdo con la presente invención muestra acción inhibitoria potente contra la tos inducida por la administración de ácido cítrico, se espera que pueda usarse como un producto farmacéutico que pueda aplicarse a diversos trastornos acompañados por tos, por ejemplo, diversos trastornos respiratorios tales como resfriado (síndrome del resfriado común), bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquiectasia, neumonía, tuberculosis pulmonar, silicosis y tuberculosis silicótica, cáncer de pulmón, inflamación de las vías respiratorias superiores, inflamación de las vías respiratorias superiores (faringitis, laringitis y rinitis catarral), bronquitis asmática, asma bronquial, asma infantil, enfisema pulmonar (crónico), pneumoconiosis, fibrosis pulmonar, supuración pulmonar, pleuritis, amigdalitis, urticaria con tos, tosferina y similares; tos durante exámenes broncográficos o broncoscópicos o similares.

El antitusivo de acuerdo con la presente invención puede administrarse a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bóvidos, oveja, mono y ser humano).

Cuando el antitusivo de acuerdo con la presente invención se administra, el compuesto puede administrarse solo, o el compuesto puede administrarse en combinación con una o más sustancias que se utilizan para la terapia o profilaxis de la enfermedad y/o para aliviar o inhibir el/los síntoma(s). Ejemplos de tales sustancias incluyen antitusivos no narcóticos tales como efedrina, clofedanol, cloperastina, dimemorfan, dextrometorfano, tranilast, noscapina, pentoxiverina, benproperina, fominobeno, metilefedrina, tipepidina y similares; antitusivos narcóticos tales como codeína, dihidrocodeína y similares; expectorantes tales como acetilcisteína, metilcisteína, etilcisteína, carbocisteína, fudosteína, ambroxol, bromhexina y similares; broncodilatadores tales como aminofilina, isoprenalina, oxitropio, orciprenalina, clenbuterol, salbutamol, salmeterol, diprofilina, tulobuterol, teofilina, terbutalina, trimetoquinol, fenoterol, procaterol, beclometasona, formoterol, mabuterol, metoxifenamina y similares; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como aspirina, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, acetaminofeno, ketoprofeno, piroxicam, ácido mefenámico, tiaramida, naproxeno, loxoprofeno, oxaprozina, zaltoprofeno, etodolaco, meloxicam, lornoxicam, ampiroxiam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, licoferona y similares; antihistamínicos, tales como alimemazina, clemastina, clorfeniramina, difenilpiralina, difenilhidramina, ciproheptadina, triprolidina, prometazina, homoclorciclizina, mequitazina y similares; fármacos antialérgicos tales como azelastina, amlexanox, ibudilast, ebastina, epinastina, emedastina, oxatomida, ozagrel, olopatadina, gliciron, cromoglicato, ketotifeno, zafirlukast, suplatast, cetirizina, seratrodoast, tazanolast, tranilast, ácido tranexámico, fexofenadina, pranlukast, bepotastina, pemirolast, montelukast, ramatroban, repirinast, loratadina y similares; una diversidad de fármacos en bruto, fármacos herbales y similares. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que estos ejemplos se incluyen meramente para propósitos de ilustración y no deberían de interpretarse para limitar el alcance de la invención.

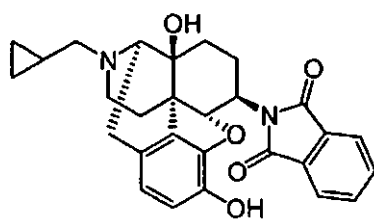
Cuando se use clínicamente el antitusivo de acuerdo con la presente invención, el fármaco puede ser la base libre o una sal de la misma, o el fármaco puede estar en forma de una mezcla con uno o más aditivos tales como vehículos, estabilizadores, conservantes, agentes tamponadores, agentes solubilizantes, emulsionantes, diluyentes, agentes isotónicos y similares. El fármaco puede prepararse mediante un procedimiento usual usando apropiadamente el/los vehículo(s) para productos farmacéuticos. Ejemplos de la formulación para administración incluyen aquellos para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; aquellos para administración parenteral tales como las soluciones de inyección, supositorios y líquidos; y para administración tópica tales como pomadas, cremas y parches. Estas composiciones pueden estar preparadas por los procedimientos empleados usualmente.

El agente terapéutico o profiláctico para tos de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente el ingrediente efectivo descrito anteriormente en un contenido de 0,00001 a 90% en peso, más preferentemente 0,0001 a 70% en peso. La dosis de administración está seleccionada apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad, el peso corporal, el procedimiento de administración y similares, y puede ser: en el caso de una formulación para administración parenteral tal como solución de inyección, 0,1 µg a 1 g por día por adulto, en el caso de una formulación para administración oral, 1 µg a 10 g por día por adulto; y en caso de una formulación para administración tópica tal como pomadas, 0,1 µg a 1 g al día por adulto, dosis que puede ser administrada de una vez o administrada de forma dividida en varias veces.

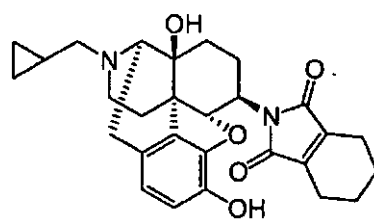
Ejemplos

La presente invención se describirá ahora concretamente en referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

Compuesto 1 [*N*-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida], Compuesto 2 [sal de ácido 17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-6β-(pirrolidina-1-il)-morfinan-3,14-dioltartárico], Compuesto 3 [sal de ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-3,4,5,6-tetrahidroftalimidatartárico], Compuesto 4 [sal de ácido 2-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-2,3-dihidro-isoindol-1-onatartárico] y Compuesto 5 [sal de ácido tartárico de imida de ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-*O*-sulfonbenzoico], que se utilizaron en los Ejemplos 1 y 2 (Compuesto 1), Ejemplo 3 (Compuestos 3-5) y Ejemplo Comparativo 1 (Compuestos 2 y 6), se sintetizaron por los procedimientos descritos en los Ejemplos 11, 111, 77, 28 y 108 de la Publicación Internacional WO 2004/033457 (Publicación Europea EP1555266).

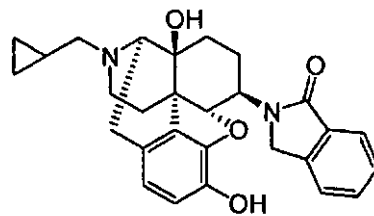


1



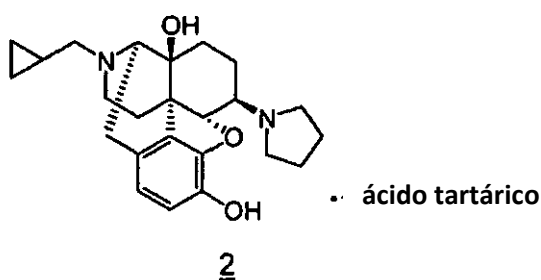
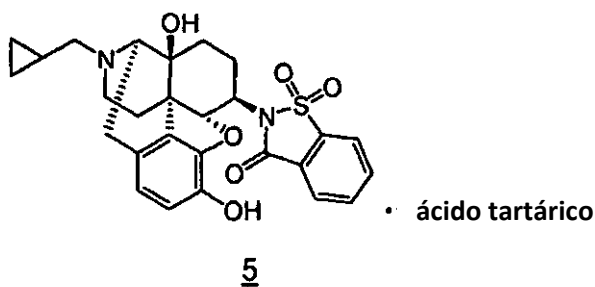
• ácido tartárico

3

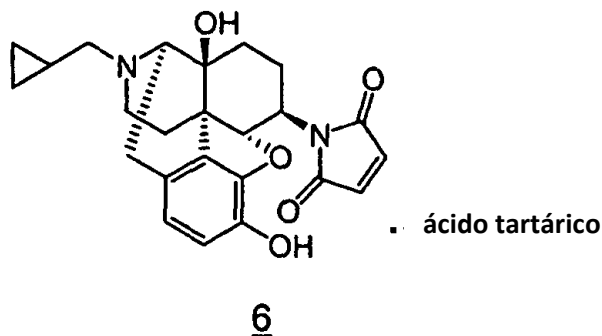


• ácido tartárico

4

**Ejemplo de referencia 1**

Síntesis de sal de ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6 β -il)-maleimidatartárico (Compuesto 6)



5

En DMF (30 ml), se disolvieron 800 mg (2,34 mmol) de 6 β -naltrexamina y 252 mg (2,57 mmol) de anhídrido maleico y se añadieron 0,48 ml (3,50 mmol) de trietilamina a los mismos, seguidos por agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora y media. Posteriormente, se añadieron 0,53 ml (8,18 mmol) de ácido metanosulfónico y la mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas.

- 10 La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió solución de carbonato de sodio hidrógeno acuosa saturada a la mezcla de reacción, seguido por extraer la mezcla resultante con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y con salmuera saturada. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró obteniendo un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice obteniendo 141 mg (Rendimiento: 14%) de forma libre del
- 15 Compuesto 6 antes mencionado. Este producto se convirtió a sal de ácido tartárico obteniendo el compuesto 6 anteriormente mencionado.

RMN- ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3) 6,70-6,75 (3H, m), 6,61 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,08 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,04 (1H, d, $J = 18,3$ Hz), 2,6-2,7 (3H, m), 2,3-2,4 (3H, m), 2,12 (1H, dt, $J = 12,0, 3,6$ Hz), 1,4-1,7 (4H, m), 0,8-0,9 (1H, m), 0,5-0,6 (2H, m), 0,1-0,2 (2H, m) (forma libre) Masa (IE): 423 (M+1)

20

Ejemplo 1**Efecto sobre modelos de tos de conejillo de Indias inducida por ácido cítrico**

Una solución de sustancia de ensayo, una solución de control positivo (fosfato de codeína) o el disolvente de administración se administraron subcutáneamente a conejillos de Indias Hartley de 6 semanas de edad a un volumen de 0,1 ml/100 g. Después de dejar reposar a los conejillos de Indias durante 25 minutos, se retuvieron en cámaras acrílicas para detección de tos y las cámaras se fijaron a un equipamiento de movimiento. Treinta minutos después de la administración subcutánea de la sustancia de ensayo, el nebulizador se encendió y se añadió solución de ácido cítrico 100 mM, un inductor de tos, se atomizó y se pulverizó a la cara de cada conejillo de Indias durante un periodo de 15 minutos (velocidad: 50 mm/min). Se usó un minipolígrafo para registrar y se registró la onda respiratoria en el periodo de 15 minutos. Una señal cuando un cambio grande y agudo de caudal comparado con la onda respiratoria tuvo lugar independientemente se consideró una tos y se marcó en la lámina de registro. La marca se llevó a cabo cuando se registró la onda respiratoria. Cuando una amplitud grande y continua surge por agobio, la amplitud se destacó anotándose que estaba causada por agobio. Puesto que algunas toses causan justo antes y justo después agobio, la lámina de registro y el movimiento del conejillo de Indias se observaron tan simultáneamente como fue posible.

El número promedio de la tos entre el grupo al que se indujo la enfermedad pulverizando solución de ácido cítrico 100 mM atomizada se encontró que estaba incrementado hasta aproximadamente 5 veces (número promedio de tos: 17,7 veces, $n = 7$) de aquel entre el grupo en el que no se indujo la enfermedad pulverizado con medio salino fisiológico atomizado, que fue 3,7 veces ($n = 7$), de modo que el establecimiento del modelo de la tos se confirmó ($p < 0,01$). Cuando se administra la sustancia de control positivo, fosfato de codeína (10 mg/kg, s.c.), conocido como un antitusivo, el efecto para suprimir toses en aproximadamente el 51% se confirmó ($p < 0,05$, $n = 7$). Por lo tanto, se concluyó que el efecto antitusivo se puede evaluar aproximadamente usando los modelos de tos anteriormente descritos.

Por otro lado, administrando el Compuesto 1 (1 mg/kg, s.c.), el efecto suprimiendo toses en aproximadamente el 94% en comparación con el número de toses del grupo en el que se ha inducido la enfermedad, es decir, un efecto antitusivo, se confirmó ($p < 0,01$, $n = 7$).

Ejemplo 2

La evaluación del Compuesto 1 se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

El número promedio de la tos entre el grupo al que se indujo la enfermedad pulverizando solución de ácido cítrico 100 mM atomizada se encontró que estaba incrementado hasta aproximadamente 7 veces (número promedio de tos: 30,8 veces, $n = 4$) de aquel entre el grupo en el que no se indujo la enfermedad pulverizando con medio salino fisiológico atomizado, que fue 4,3 veces ($n = 3$), de modo que el establecimiento del modelo de la tos se confirmó ($p < 0,05$: prueba t). Cuando se administra la sustancia de control positivo, codeína fosfato (10 mg/kg, s.c.), el efecto suprimiendo toses en aproximadamente el 37% se confirmó ($p < 0,05$: prueba de Welch, $n = 3$). Por lo tanto, se concluyó que el efecto antitusivo se puede evaluar aproximadamente usando los modelos de tos anteriormente descritos.

Por otro lado, administrando el Compuesto 1 (0,003 mg/kg, s.c.), el efecto suprimiendo toses en aproximadamente el 50% en comparación con el número de toses del grupo en el que se ha inducido la enfermedad, es decir, un efecto antitusivo destacable, se confirmó ($p < 0,025$: prueba de Shirley-Williams unilateral, $n = 3$).

Ejemplo 3

Se evaluaron compuestos 3, 4 y 5 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

El número promedio de la tos entre el grupo al que se indujo la enfermedad pulverizando solución de ácido cítrico 100 mM atomizada se encontró que estaba incrementado hasta aproximadamente 8 veces (número promedio de tos: 42,0 veces, $n = 3$) de aquel entre el grupo en el que no se indujo la enfermedad pulverizado con medio salino fisiológico atomizado, que fue 5,3 veces ($n = 3$), de modo que el establecimiento del modelo de la tos se confirmó ($p < 0,05$: prueba t).

Por otro lado, administrando el Compuesto 3, 4 y 5 (0,1 mg/kg, s.c.), los efectos suprimiendo toses en aproximadamente el 29%, 25% y 28%, respectivamente, en comparación al número de toses del grupo al que se indujo la enfermedad, es decir, efectos antitusivos destacables, se confirmaron ($p < 0,05$: prueba t, $n = 3$).

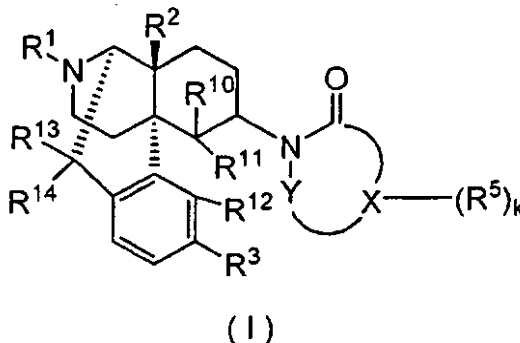
Ejemplo comparativo 1

Como un ejemplo de comparación, el Compuesto 2 (10 mg/kg, s.c.), y el Compuesto 6 (1 mg/kg, s.c.) se estimaron

de la misma manera que en el Ejemplo 1. Ambos de los anteriores dos compuestos no presentaron decrecimiento en el número de toses, sino que más bien mostraron exacerbación y así no se observó efecto antitusivo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende como un ingrediente efectivo un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno de la Fórmula (I):



[donde R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₈, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₃-C₇, furanilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5), tienilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5) o piridilalquilo (donde el número de átomos de carbono en el resto alquilo es 1 a 5);

R² y R³ representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, alqueniloxi C₃-C₇, aralquiloxi C₇-C₁₃ o alcanoiloxi C₁-C₅;

-X- representa alquilenilo, alquenileno o alquinileno C₂-C₇ (uno o más de los átomos de carbono en ella pueden reemplazarse por (a) átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre) constituyendo una parte de la estructura del anillo;

Y representa enlace de valencia, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(-R⁴)-, -C(=O)-N(-R⁴)-, o, -C(=S)-N(-R⁴)-;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅;

k representa un número entero de 1 a 8;

el/los R⁵ representa(n) un sustituyente(s) en el número de k sobre la estructura de anillo, que independientemente representa(n) flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅, alquilideno C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₇-C₁₃, cicloalquilalquilideno C₇-C₁₃, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, aralquilideno C₇-C₁₃, ariloxi C₆-C₁₂, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato, (CH₂)_pSR⁷, (CH₂)_pS(O)R⁷, (CH₂)_pS(O₂)R⁷, (CH₂)_pOR⁷, (CH₂)_pC(=O)R⁷, (CH₂)_pOC(=O)R⁷, (CH₂)_pCO₂R⁷, (CH₂)_pS(O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pS(O₂)NR⁸R⁹, (CH₂)_pC(=O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pN(R⁸)C(=O)R⁹, o (CH₂)_pN(R⁸)S(O₂)R⁹, o entre el/los R⁵ en el número de k, dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre representan conjuntamente un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido (con la condición de que, en el caso donde Y es enlace de valencia, el carbonilo así formado no se une directamente a un átomo de nitrógeno que está unido a esqueleto de morfinano), dos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono representan conjuntamente átomo de azufre para formar tiocarbonilo, cuatro R⁵ unidos al mismo átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R⁵ en el número de k, dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos anteriormente mencionados desde benzo hasta ciclohepteno no sustituido o sustituido con 1 ó más R⁶, en el/los que R⁶ representa(n) independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C₆-C₁₂, isotiocianato, (CH₂)_pSR⁷, (CH₂)_pS(O)R⁷, (CH₂)_pS(O₂)R⁷, (CH₂)_pOR⁷, (CH₂)_pC(=O)R⁷, (CH₂)_pOC(=O)R⁷, (CH₂)_pCO₂R⁷, (CH₂)_pS(O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pS(O₂)NR⁸R⁹, (CH₂)_pC(=O)NR⁸R⁹, (CH₂)_pN(R⁸)C(=O)R⁹, o (CH₂)_pN(R⁸)S(O₂)R⁹;

p representa un número entero de 0 a 5;

R⁷, R⁸ y R⁹ representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₂ o aralquilo C₇-C₁₃;

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, aralquilo C₇-C₁₃, (CH₂)_pOR⁷ o (CH₂)_pCO₂R⁷ (donde p y

R⁷ representan los mismos significados que se describen anteriormente);

R¹¹ y R¹² están unidos para formar -O-, -S- o -CH₂-, o R¹¹ representa hidrógeno y R¹² representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅; y

5 R¹³ y R¹⁴ representan conjuntamente oxo, o R¹³ representa hidrógeno y R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o alcaniloxi C₁-C₅],

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un antitussivo.

2. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que en dicha Fórmula (I), ambos R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno.

10 3. La composición que comprende como el ingrediente efectivo el derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno o la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, donde en dicha Fórmula (I), R¹ es hidrógeno, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₈, arilo C₆-C₁₂ o alquenilo C₃-C₇;

(1) X es propenileno (-CH₂-CH=CH-) y k es 2, o

15 (2) X es -S-CH=CH-, k es 6 y cuatro R⁵ unidos a dicho átomo de azufre representan conjuntamente dos átomos de oxígeno para formar sulfona;

dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que están no sustituidos o sustituidos con 1 o más sustituyentes R⁶; e

Y es enlace de valencia.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho Y en dicha Fórmula (I) es -C(=O)-.

20 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde en dicha Fórmula (I), R¹¹ y R¹² están unidos para formar -O-.

25 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, donde en dicha Fórmula (I), R¹ es hidrógeno, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₈, arilo C₆-C₁₂ o alquenilo C₃-C₇; k es un número entero de 2 a 8; y dos R⁵ unidos a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, forman conjuntamente benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos anteriormente mencionados desde benzo hasta ciclohepteno no sustituidos o sustituidos con uno o más R⁶.

30 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde en dicha Fórmula (I), R¹ es hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo; R² y R³ son hidrógeno, hidroxi, metoxi o acetoxi; -X- es vinileno; k es 2; dos R⁵ forman conjuntamente benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que están no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 R⁶; el/los R⁶ es/son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxi, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, fenoxi, acetoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, amino, acetamino, acetaminometilo o metanosulfonamida; y R¹⁰ es hidrógeno o metilo.