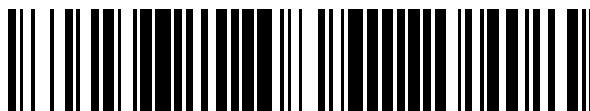


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 737**

51 Int. Cl.:  
**C07D 221/26** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**C07D 221/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10008474 .8**  
96 Fecha de presentación: **03.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2251330**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **4-Hidroxibenzomorfanos**

30 Prioridad:  
**05.11.2004 US 625348 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2012**

73 Titular/es:  
**RENSELAER POLYTECHNIC INSTITUTE  
Office of Technology Commercialization, 110  
8th Street  
Troy, NY 12180, US**

72 Inventor/es:  
**Wentland, Mark P.**

74 Agente/Representante:  
**Aznárez Urbietta, Pablo**

ES 2 387 737 T3

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

## DESCRIPCIÓN

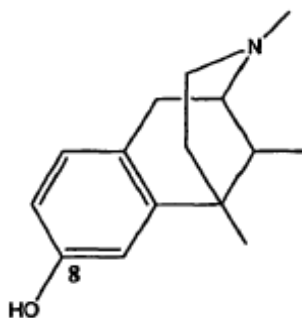
4-Hidroxibenzomorfanos.

**Campo de la invención**

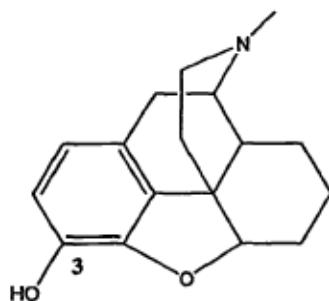
5 La invención presente se refiere a 4-hidroxibenzomorfanos sustituidos en la posición 3 con carboxamida o tiocarboxamida. Los compuestos son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, medicaciones contra la adicción y anti-cocaína.

**Antecedentes de la invención**

10 Desde el aislamiento de la morfina en 1805, los opiáceos han sido objeto de intensas investigaciones, habiéndose identificado miles de compuestos que tienen una actividad opiácea o similar a la de los opiáceos. En la terapia humana se han utilizado muchos compuestos que interactúan con el receptor opiáceo, incluyendo aquellos utilizados para producir una analgesia (por ejemplo morfina) y para tratar la drogadicción (por ejemplo naltrexona y ciclazocina). Casi todos los opiáceos terapéuticamente útiles del tipo benzazocina y morfinao tienen un grupo hidroxilo fenólico (OH) en su posición 8, según el sistema de numeración utilizado para las 2,6-metano-3-benzazocinas [por ejemplo ciclazocina y EKC (etilceticiclazocina)], en posición 3, en el sistema de numeración  
15 utilizado para los morfinaos (por ejemplo la morfina).

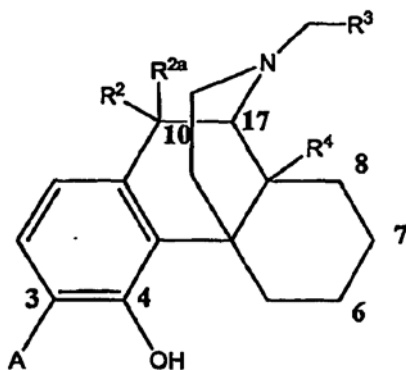


numeración de benzomorfanos



numeración de morfinao

Aunque los compuestos de la presente invención no tienen el anillo furano de los morfinaos, se utilizará el sistema de numeración de los morfinaos:



20

Las 2,6-metano-3-benzazocinas también son conocidas como benzomorfanos y esta terminología se utilizará aquí indistintamente.

Hasta las publicaciones de Wentland y col. [Bio Org. Med. Chem. Lett. 11, 623-626 (2001) y Bio Org. Med. Chem. Lett. 11, 1717-1721 (2001)], la experiencia invariable en la técnica de los setenta años anteriores había sido que la eliminación o sustitución del grupo 3-hidroxi fenólico conducía a compuestos farmacológicamente inactivos.

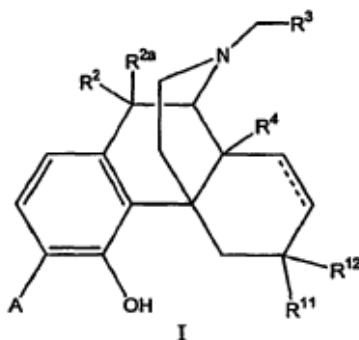
- 5 El documento US 2003/0187009 se refiere a opiáceos de este tipo útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, etc. Sin embargo, estos opiáceos no tienen obligatoriamente una sustitución del hidroxilo en la posición 4 del anillo fenilo de la estructura morfínica; en particular no cuando el grupo 3-hidroxi se ha sustituido por una serie de pequeños residuos neutros polares, tales como grupos carboxamida y tiocarboxamida.

### Sumario de la invención

- 10 Ahora se ha encontrado que cuando el grupo 3-hidroxi se reemplaza por una serie de pequeños residuos neutros polares, tales como grupos carboxamida y tiocarboxamida, la posición 4 adyacente se puede sustituir con un hidroxilo para producir compuestos con una afinidad extraordinaria por el receptor opioide. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, antipruriginosos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, agentes anoréxicos y fármacos antiobesidad, así como en tratamientos para la hiperalgesia, drogadicción, depresión respiratoria, discinesia, dolor (incluyendo dolor neuropático), síndrome de intestino irritable y trastornos de la motilidad gastrointestinal.
- 15

En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I:

Un compuesto de fórmula:



donde

- 20 A se selecciona entre  $-C(=O)NH_2$  y  $-C(=S)NH_2$ ;
- $R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos hidrógeno o  $R^2$  y  $R^{2a}$  juntos son  $=O$ ;
- $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), vinilo, arilo( $C_6-C_{14}$ ), bencilo, hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), imidazolilo, benzopiranoilo, benzimidazolilo, quinoxalinilo, pirazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzofuranoilo, benzodioxanoilo, benzodioxolilo, tetrazolilo, morfolinilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanoilo, oxazolilo, oxazolínilo, isoxazolilo, dioxanoilo y tetrahydrofuranilo;
- 25  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo u  $=O$ ;
- $R^{11}$  es hidrógeno;
- 30  $R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_4$ ) y  $-NR^{13}R^{14}$ ;
- o
- $R^{11}$  y  $R^{12}$  juntos son  $=O$  o  $=CH_2$ ;
- $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno y hidrocarburo( $C_1-C_7$ ); y

la línea discontinua representa un enlace doble opcional.

- 35 En otro aspecto, la descripción se refiere a métodos para tratar una enfermedad o afección mediante la modificación de una respuesta mediada por un receptor opioide. El método consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula I con un receptor opioide. Las enfermedades y afecciones susceptibles de ser tratadas con los compuestos de la invención incluyen dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogadicción. El término "drogadicción", tal como

se utiliza aquí, incluye adicción al alcohol, a la nicotina, a opiáceos y a cocaína. En la literatura existen pruebas de que los compuestos también pueden ser útiles como inmunosupresores y antiinflamatorios, así como para reducir daños isquémicos (y cardioprotección), para mejorar el aprendizaje y la memoria y para tratar la incontinencia urinaria.

**5 Descripción detallada de la invención**

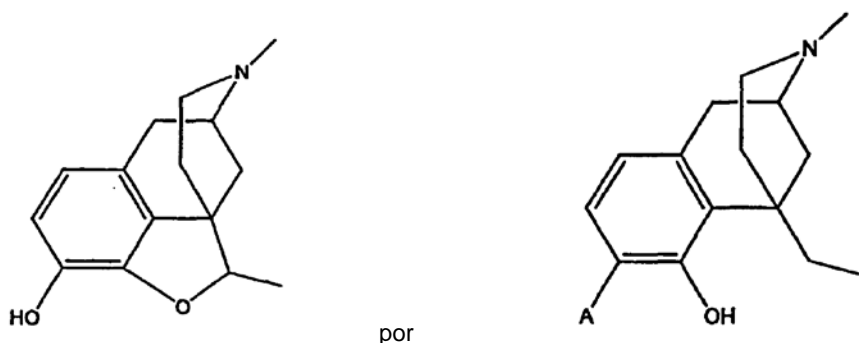
10 Gracias a muchos años de estudios SAR, se sabe que el hidroxilo de los morfinaos y benzomorfanos interactúa con un sitio específico del receptor opioide. La exploración previa de la tolerancia de este sitio por grupos funcionales diferentes a los hidroxilos fenólicos ha resultado, de forma prácticamente invariable, en la pérdida completa o casi completa de la unión a opioides. Anteriormente ya se indicó (WO 02/36573) que el hidroxilo se podría sustituir por uno de varios bioisómeros. Aunque una gama bastante amplia de carboxamidas primarias y secundarias, así como de carboxilatos, aminometilo, hidroximetilo e incluso dihidroimidazolilo han demostrado una unión en el rango deseado inferior a 25 nanomolar, se observa una actividad óptima con un grupo carboxamido, tiocarboxamido, hidroxiamidino o formamido. Ahora se ha comprobado que aquellos benzomorfanos con un hidroxilo en 4 y el bioisómero "A" en posición 3 tienen un nivel sorprendente de actividad opioide.

15 La funcionalidad 3-hidroxilo fenólico de los benzomorfanos y morfinaos se puede convertir químicamente en una amida mediante la vía simple, flexible y conveniente descrita en los documentos WO 02/36573 y WO 2004/007449, y también se sintetizan fácilmente compuestos tiocarboxamido, hidroxiamidino y formamido tal como se describe en dichas publicaciones. Los residuos A preferentes son -C(=O)NH<sub>2</sub> y -C(=S)NH<sub>2</sub>.

20 Es conocido en la técnica que los compuestos agonistas μ, δ y κ presentan actividad analgésica; los compuestos agonistas μ selectivos presentan actividad antidiarreica y son útiles para tratar la discinesia; los antagonistas μ y los agonistas κ son útiles para tratar la adicción a la heroína, cocaína, alcohol y nicotina; los agonistas κ también son agentes antipruriginosos y resultan útiles para tratar la hiperalgesia. En general, los isómeros dextrógiros de los morfinaos son útiles como antitusivos y anticonvulsivos.

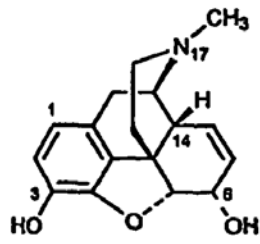
En la siguiente tabla se muestran ejemplos de ligandos de receptor opioide conocidos por su alta afinidad.

25 La sustitución de

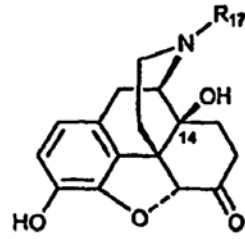


en los compuestos de la tabla produce compuestos que presentan una gran afinidad por los receptores opioides.

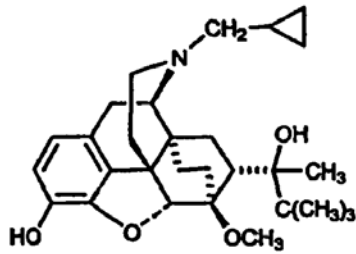
Tabla Ligandos del Receptor Opiode; Morfina y Morfinanos



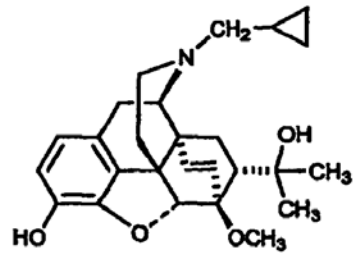
Morfina



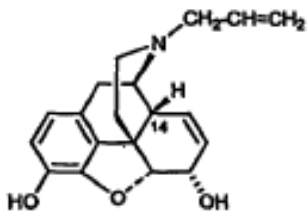
Naltrexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$   
 Naloxona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$   
 Nalmexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$   
 Oximorfona;  $R_{17} = \text{CH}_3$



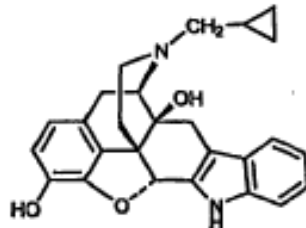
Buprenorfina



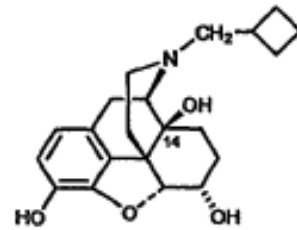
Diprenorfina  
 Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



Nalorfina

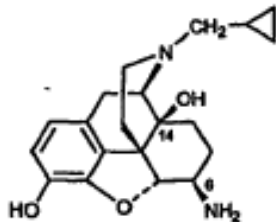


Naltrindol

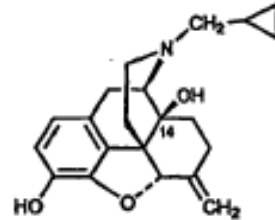


Nalbufina

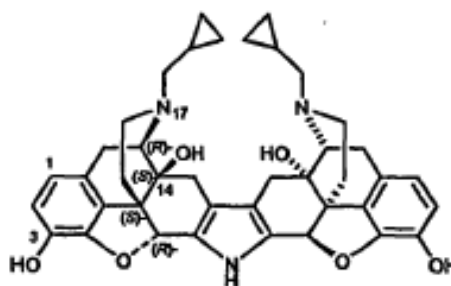
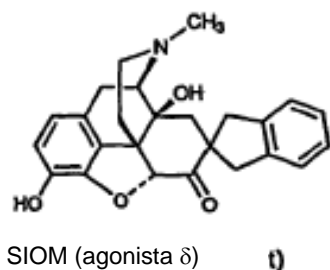
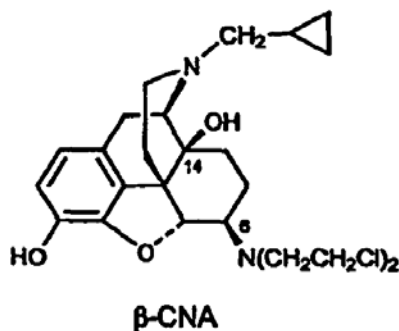
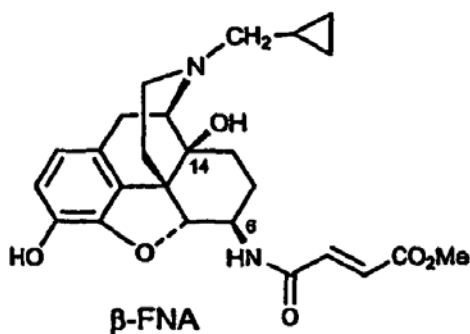
5



$\beta$ -naltrexamina



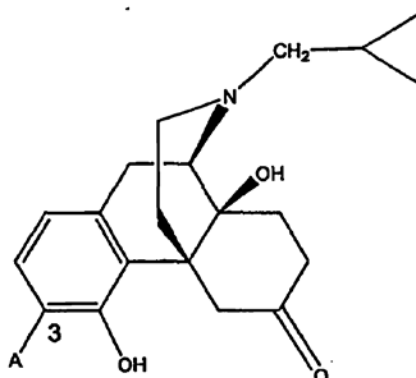
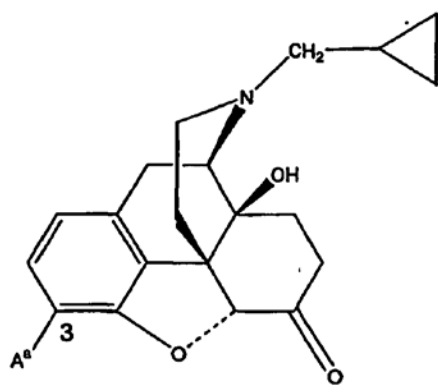
Nalmefeno



Nº Reg. = 105618-26-2

- 5 En Aldrich, J.V. "Analgesics", Burgers Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M.E.Wolff ed., John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44, se indican otros receptores opioides.

La afinidad de los compuestos de la invención se determina mediante el método descrito por Wentland y col. [Bio Org. Med.Chem. Lett. 9. 183-187 (2000)]. La actividad antinociceptiva se evalúa mediante el método descrito por Jiang y col. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), página 1022] o por el método descrito por Neumeyer y col. [J. Med. Chem. 46, 5162 (2003)]. Se ha investigado la unión a receptor de los compuestos de fórmula I en una serie de análogos de compuestos conocidos donde el OH se ha sustituido por el grupo A y se ha introducido un hidroxilo en una posición adyacente al grupo A. Los datos se muestran en las Tablas 1, 2, 3 y 4. Las tablas también muestran referencias a los patrones utilizados. Los resultados de estas pruebas *in vitro* son aceptados por los expertos en la técnica como predictivos de la utilidad terapéutica *in vivo*.



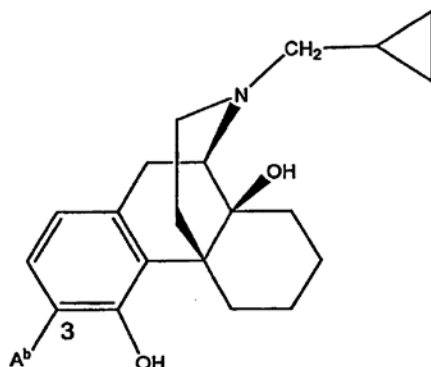
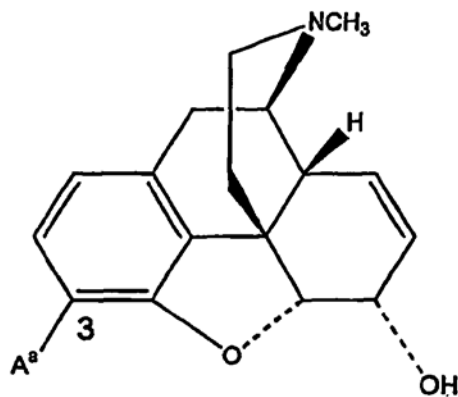


Tabla 1

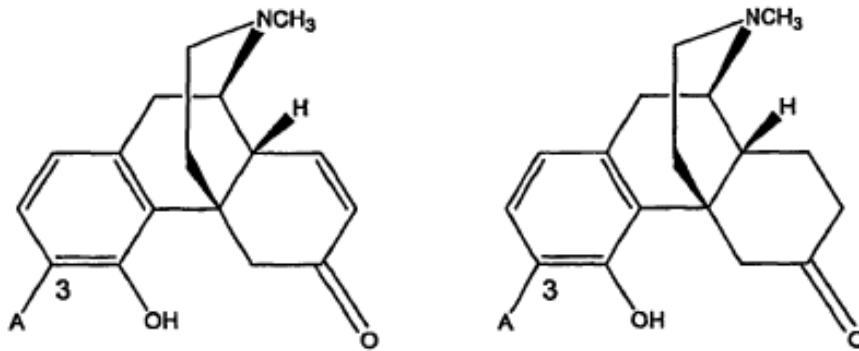
Serie de naltrexona $K_i$ (nM $\pm$ S.E.)				
Muestra	A o A <sup>a</sup> o A <sup>b</sup>	[ <sup>3</sup> H]DAMGO ( $\mu$ )	[ <sup>3</sup> H]naltrindol ( $\delta$ )	[ <sup>3</sup> H]U69,593 ( $\kappa$ )
1	A <sup>a</sup> = -OH (naltrexona)	0,17 $\pm$ 0,03	11 $\pm$ 1,1	0,31 $\pm$ 0,03
2	A <sup>a</sup> = -CONH <sub>2</sub>	1,9 $\pm$ 0,21	110 $\pm$ 8,1	22 $\pm$ 0,85
3	A = -CONH <sub>2</sub>	0,052 $\pm$ 0,004	2,6 $\pm$ 0,26	0,23 $\pm$ 0,018
4	A = -OCH <sub>3</sub>	6,7 $\pm$ 0,46	> 10 $\mu$ M	12 $\pm$ 0,29
26	A-CSNH <sub>2</sub>	1,2 $\pm$ 0,093	140 $\pm$ 11	5,0 $\pm$ 0,72
24	A <sup>b</sup> = -CONH <sub>2</sub>	0,16 $\pm$ 0,011	4,2 $\pm$ 0,74	0,29 $\pm$ 0,015



Núcleo de morfina

Tabla 2

Serie de morfina $K_i$ (nM $\pm$ S.E.)				
Muestra	A <sup>a</sup>	[ <sup>3</sup> H]DAMGO ( $\mu$ )	[ <sup>3</sup> K]naltrindol ( $\delta$ )	[ <sup>3</sup> H]U69,593 ( $\kappa$ )
5	A <sup>a</sup> = -OH (morfina)	0,88 $\pm$ 0,14	140 $\pm$ 18	24 $\pm$ 2,3
6	A <sup>a</sup> = -CONH <sub>2</sub>	34 $\pm$ 1,8	1900 $\pm$ 81	2000 $\pm$ 97



Derivados de oximorfona

Tabla 3

Serie de oximorfona $K_i$ (nM $\pm$ S.E.)				
Muestra	A	[ $^3$ H]DAMGO ( $\mu$ )	[ $^3$ H]naltrindol ( $\delta$ )	[ $^3$ H]U69,593 ( $\kappa$ )
7	A = -OCH <sub>3</sub> 7,8-deshidro	15 $\pm$ 0,33	2000 $\pm$ 80	740 $\pm$ 25
8	A = -OCH <sub>3</sub> 7,8-deshidro	4,6 $\pm$ 0,65	1200 $\pm$ 65	350 $\pm$ 8,5

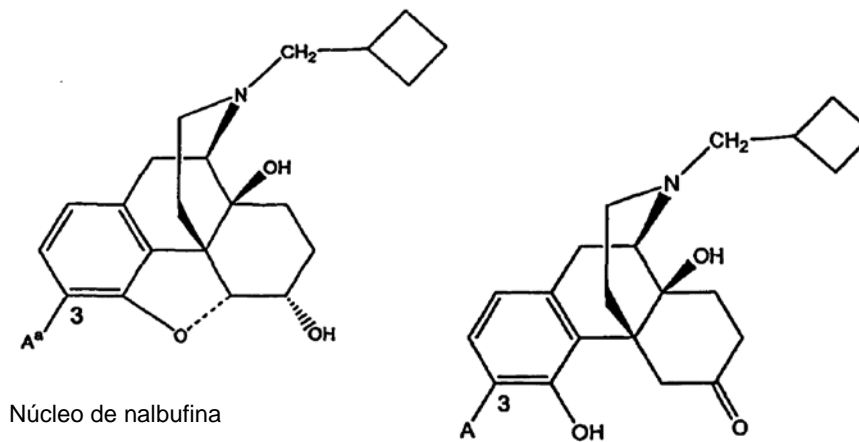


Tabla 4

Serie de nalbufina $K_i$ (nM $\pm$ S.E.)				
Muestra	A o A <sup>a</sup> o A <sup>b</sup> o A <sup>c</sup>	[ $^3$ H]DAMGO ( $\mu$ )	[ $^3$ H]naltrindol ( $\delta$ )	[ $^3$ H]U69,593 ( $\kappa$ )
10	A <sup>a</sup> = -OH (nalbufina)	1,6 $\pm$ 0,37	580 $\pm$ 80	3,0 $\pm$ 0,63
11	A <sup>a</sup> = -CONH <sub>2</sub>	3,8 $\pm$ 0,62	150 $\pm$ 82	0,46 $\pm$ 0,04
21	A = -CONH <sub>2</sub>	0,13 $\pm$ 0,0083	4,2 $\pm$ 0,36	0,27 $\pm$ 0,013
22a	A <sup>b</sup> = -CONH <sub>2</sub>	0,52 $\pm$ 0,014	78 $\pm$ 7,0	9,0 $\pm$ 1,9
22b	A <sup>c</sup> = -CONH <sub>2</sub>	0,072 $\pm$ 0,008	3,9 $\pm$ 0,42	0,34 $\pm$ 0,05



*Definiciones*

Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones a lo largo de toda esta descripción.

- 5 El término “alquilo” incluye estructuras hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-butilo y t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son aquellos de 20 carbonos o menos. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo y norbonilo.
- 10 El término “alcoxi” o “alcoxilo” se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada, cíclica o combinaciones de ellas, unidos a la estructura base mediante un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi. La expresión “alcoxi inferior” se refiere a grupos de uno a cuatro carbonos.
- 15 Los términos “arilo” y “heteroarilo” significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 ó 10 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo tricíclico aromático o heteroaromático de 13 ó 14 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno, y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.
- 20 El término “arilalquilo” significa un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Como ejemplos se mencionan bencilo, fenetilo y similares. El término “heteroarilalquilo” significa un residuo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen piridinilmetilo, pirimidiniletilo.
- 25 El término “heterociclo” significa un residuo cicloalquilo o arilo donde uno o dos de los carbonos se ha sustituido por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de heterociclos. Ejemplos de heterociclos que entran dentro del alcance de la invención incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (denominado normalmente metilendioxiifenilo cuando se encuentra en forma de sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahidrofurano.
- 30 La expresión “alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituido” se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo donde hasta tres átomos de H de cada residuo se han sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, carbonilo, NO<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; alquiltio, sulfóxido, sulfona, aclamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, o fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi sustituidos.
- 35 Prácticamente todos los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos, por lo que pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. En general se comprueba que el isómero levógiro de los morfínanos y benzomorfanos es el agente antinociceptivo más potente, mientras que el isómero dextrógiro puede ser útil como agente antitusivo o antiestrespasmódico. Se pueden preparar los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos utilizando
- 40 sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse empleando técnicas convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique de otro modo, los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como los isómeros geométricos Z. Del mismo modo, también están incluidas todas las formas tautoméricas.
- 45 Tal como se utiliza aquí, y como entenderá el experto en la técnica médica a la que pertenece la invención, la mención del compuesto incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, clatratos y polimorfos. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo, ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para los compuestos de la invención incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico. El término “solvato” se refiere a un compuesto (en este caso eszopiclona) en estado sólido en el que están
- 50 incorporadas las moléculas de un disolvente adecuado en la red cristalina. El disolvente adecuado para la administración terapéutica es fisiológicamente tolerable en la dosis administrada. Disolventes adecuados para la administración terapéutica son, por ejemplo, etanol y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato se denomina hidrato. En general, los solvatos se forman disolviendo el compuesto en el disolvente apropiado y aislando el solvato
- 55

por enfriamiento o utilizando un antisolvente. Típicamente, el solvato se seca o vuelve azeótropo bajo condiciones ambientales.

Tal como se utiliza aquí, el término "prevención" se refiere a la administración precoz de un medicamento para evitar o mitigar un ataque. El experto en la técnica médica (a la que están dirigidas las reivindicaciones del presente método) reconocen que el término "prevenir" no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir esencialmente la probabilidad o gravedad de una afección, y este es el sentido pretendido en las reivindicaciones de los solicitantes. El término "tratar" incluye tanto la profilaxis como la mejoría de los síntomas agudos. Se ha de señalar que "tratar" se refiere a la mejoría de los síntomas, a la resolución de la afección subyacente o a ambas. En muchas de las afecciones de la invención, la administración del opioide puede no actuar directamente sobre la enfermedad, sino más bien sobre algún síntoma pernicioso, y la mejoría de este síntoma conduce a una mejoría general y deseable de la enfermedad.

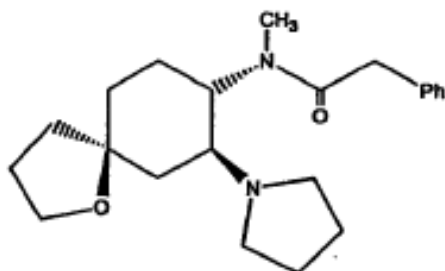
Aunque la presente invención se puede llevar a cabo de muchos modos diferentes, aquí se muestran realizaciones preferentes de la misma. No obstante, se ha de entender que la presente descripción ha de ser considerada como ilustrativa de los principios de la invención. Después del examen, puede que determinados miembros del género reivindicado no sean patentables por los inventores de esta solicitud. En este caso, las exclusiones subsiguientes de especies del alcance de las reivindicaciones de los solicitantes han de ser consideradas como productos del proceso de patente y no reflejan el concepto de los inventores o la descripción de su invención.

#### Abreviaturas

En todo el presente documento, las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a continuación:

Ac	=	acetilo
AcOH	=	ácido acético
BNB	=	ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
Boc	=	t-butiloxicarbonilo
25 Bu	=	butilo
c-	=	ciclo
DAMGO	=	Tyr-ala-Gly NMePhe-NHCH <sub>2</sub> OH
DBU	=	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	=	diclorometano-cloruro de metileno = CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
30 DEAD	=	azodicarboxilato de dietilo
DIC	=	diisopropilcarbodiimida
DIEA	=	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
35 DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
DPPF	=	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
DVB	=	1,4-divinilbenceno
EEDQ	=	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
Et <sub>3</sub> N	=	triethylamina
40 EtOAc	=	acetato de etilo
Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonilo
GC	=	cromatografía de gases
HATU	=	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, hexafluorofosfato

	HOBt	=	hidroxibenzotriazol
	Me	=	metilo
	mesyl	=	metanosulfonilo
	MTBE	=	éter metil t-butilico
5	NMO	=	óxido de N-metilmorfolina
	PEG	=	polietilenglicol
	Ph	=	fenilo
	PhOH	=	fenol
	PhN(Tf) <sub>2</sub>	=	N-feniltrifluorometanosulfonimida
10	PfP	=	pentafluorofenol
	PPTS	=	toluensulfonato de piridinio
	PyBroP	=	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio
	ta	=	temperatura ambiente
	sat.	=	saturado
15	s-	=	secundario
	t-	=	terciario
	Tf	=	triflato, CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O-
	TBDMS	=	t-butildimetilsililo
	TFA	=	ácido trifluoroacético
20	THF	=	tetrahidrofurano
	TMFO	=	ortoformato de trimetilo
	TMS	=	trimetilsililo
	tosyl	=	p-toluensulfonilo
	Trt	=	trifenilmetilo



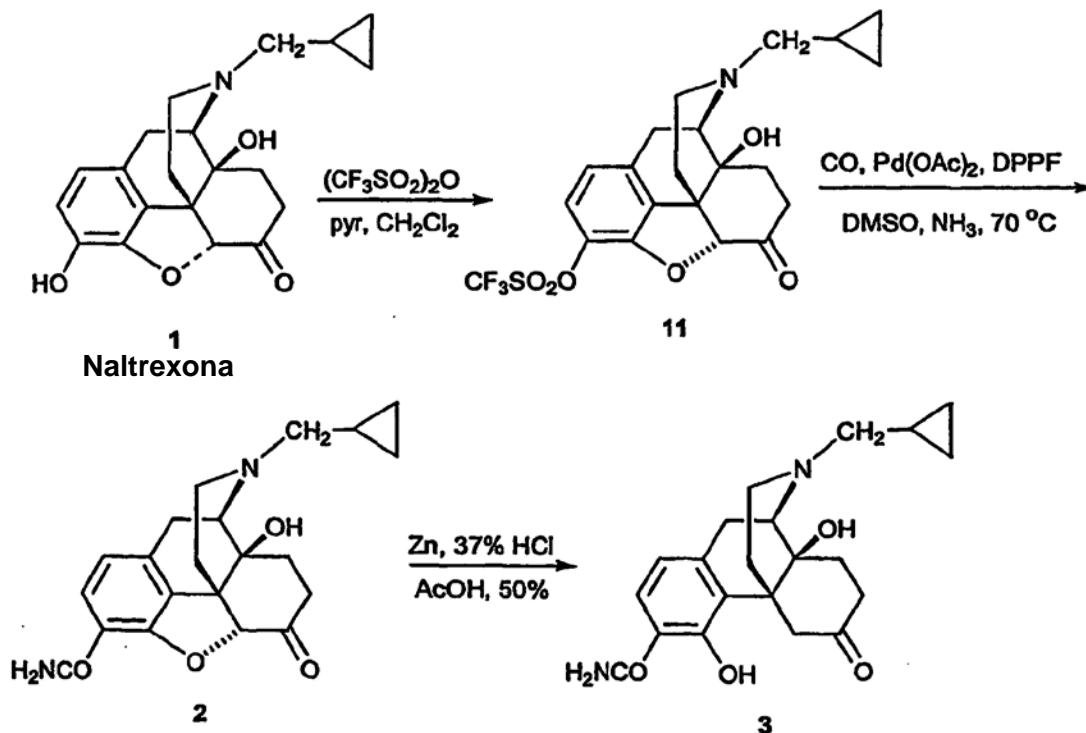
25 U69.593 =

A lo largo de esta solicitud aparece terminología relacionada con “protección”, “desprotección” y funcionalidades “protegidas”. Los expertos en la técnica conocen bien esta terminología, que se utiliza en el contexto de procesos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En este contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante un paso de proceso en el que ésta reaccionaría en otro caso, pero en el que la reacción no es deseable. El grupo protector impide la reacción en ese paso, pero se puede retirar después para dejar expuesta la funcionalidad original. La retirada o “desprotección” tiene lugar una vez completa la reacción o las reacciones en las que dicha funcionalidad habría podido interferir. En consecuencia, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como ocurre en el proceso de la invención, el experto en la material puede deducir fácilmente qué grupos serían adecuados como “grupos protectores”. En libros de texto clásicos en el campo de la química, por ejemplo en *Protective Groups in Organic Synthesis*, de T. W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991], se describen grupos adecuados para este fin.

Los siguientes ejemplos ilustran las síntesis de diversos compuestos de la presente invención de fórmula I, muchos de los cuales están incluidos en las Tablas. Los demás compuestos citados en las Tablas han sido preparados de modo similar. Además, la invención no se limita a los compuestos preparados en los ejemplos o incluidos en las Tablas, pudiendo emplearse procedimientos similares para preparar compuestos adicionales de fórmula I.

- 5 A no ser que se indique de otra manera, los reactantes y reactivos utilizados en los ejemplos son materiales fácilmente disponibles. Estos materiales se pueden preparar convenientemente de acuerdo con procedimientos de preparación convencionales u obtener de fuentes comerciales. Los datos de multiplicidad  $^1\text{H-NMR}$  se indican mediante s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

**Ejemplo 1: Síntesis del derivado 3 3-carboxamido-4-hidroxi-naltrexona**



10

(A) Síntesis de 3-carboxamido-naltrexona 2

El triflato 11 de naltrexona se preparó de acuerdo con el método de Wentland y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 183-187 (2000)) y la carboxamida 2 se preparó mediante el método descrito por Wentland y col. [(Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 623-626 (2001); y Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 1717-1721 (2001)], incluyendo la carbonilación catalizada por Pd del triflato 11 en presencia de amoníaco y de ligando Pd(0), DPPF ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]) y DMSO.

15

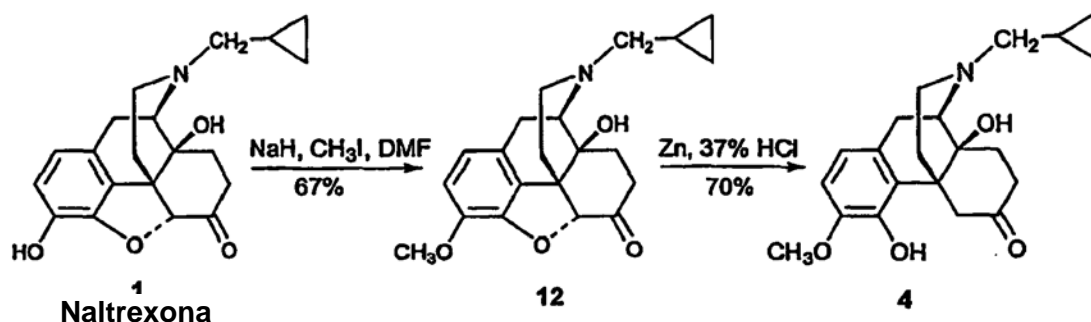
(B) Síntesis del derivado de 3-carboxamido-4-hidroxi-naltrexona 3

A una solución de 2 (50 mg, 0,14 mmol) en  $\text{HCl}$  (37%, 0,2 ml) y  $\text{AcOH}$  (2 ml) bajo reflujo se añadió polvo de zinc (26 mg, 0,40 mmol). Después de calentar la mezcla a reflujo durante otros 15 minutos, la reacción se enfrió por adición de hielo/agua (10 ml) y se ajustó a un valor básico ( $\text{pH} = 9$ ) con  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ , y la solución se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 15:1:0,01$ ) para obtener el compuesto 3 en forma de una espuma (25 mg, 50%).

20

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,28 (s, 1H, 4-OH), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,1$ , H-2), 6,47 (d, 1H,  $J = 8,4$ , H-1), 6,10 (br, 1H, N-H), 4,35 (br, 1H, N-H), 4,04 (dd, 1H,  $J = 1,8, 13,5$ , H-5), 3,11 (d, 1H,  $J = 6$ ), 2,99 (d, 1H,  $J = 5,7$ ), 2,94 (s, 1H), 2,86 (d, 1H,  $J = 6$ ), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,56-0,50 (m, 2H), 0,13-0,09 (m, 2H),  $[\alpha]_D^{25} = -98,4^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). MS  $m/z$  (ESI) 371 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 2: Síntesis del derivado 4 3-metoxi-4-hidroxinaltrexona****(A) Síntesis del derivado de 3-metoxinaltrexona 12**

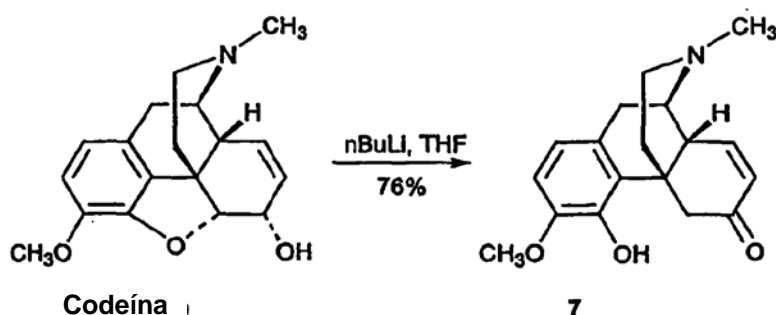
Utilizando el procedimiento de Nan y col., J. Heterocyclic Chem. 34, 1195-1203 (1997), se añadió hidruro de sodio al 95% (22 mg, 0,87 mmol) a una solución de naltrexona 1 (200 mg, 0,58 mmol) en DMF seco (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, la solución se enfrió a 5°C en un baño helado y se añadió yoduro de metilo (40 ml, 99 mg, 0,70 mmol). Después de otros 15 minutos de agitación, la solución se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O = 100:1) para obtener el derivado 12 en forma de una espuma (131 mg, 67%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (d, 1H, J = 8,0, H-2), 6,61 (d, 1H, J = 8,0, H-1), 4,67 (s, 1H, H-5), 3,89 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,15 (m, 2H), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -181,7° (c = 0,12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). MS m/z (ESI) 356 (MH<sup>+</sup>).

**(B) Síntesis del derivado de 3-metoxi-4-hidroxinaltrexona 4**

En esta preparación se utilizó una modificación de un procedimiento conocido de Coop y col., J. Med. Chem. 42, 1673-1679 (1999). A una solución del derivado 12 (122 mg, 0,34 mmol) en HCl (37%, 0,2 ml) y AcOH (2 ml) bajo reflujo se añadió polvo de zinc (114 mg, 1,72 mmol). Después de calentar la mezcla a reflujo durante otros 15 minutos, la reacción se enfrió por adición de hielo/agua (20 ml) y se ajustó a un valor básico (pH = 9) con NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O = 20:1:0,01) para obtener el compuesto 4 en forma de una espuma (85 mg, 70%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,67 (d, 1H, J = 8,0, H-2), 6,56 (d, 1H, J = 8,0, H-1), 6,12 (s, 1H, 4-OH), 3,94 (d, 1H, J = 13,0), 3,82 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3,10 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,12 (m, 2H), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -96,2° (c = 0,5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). MS m/z (ESI) 358(MH<sup>+</sup>).

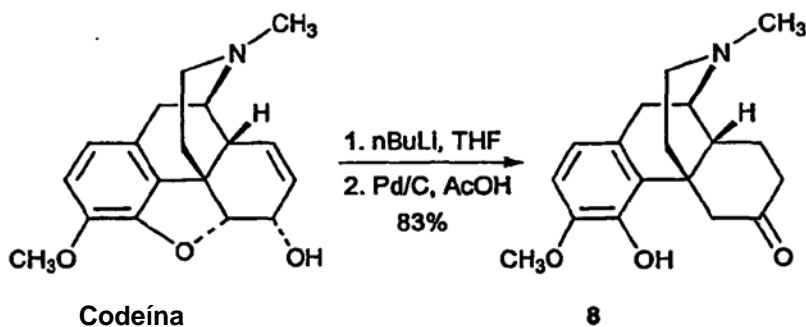
**Ejemplo 3: Síntesis del derivado 7 de 3-metoxi-4-hidroxi-6-oxomorfina**

Utilizando el procedimiento de Coop y col. (J. Med. Chem. 42, 1673-1679 (1999); y Heterocycles 50, 39-42 (1999)), a una solución de codeína (150 mg, 0,501 mmol) en THF a -78°C se añadió n-butililitio (1,52M en hexano, 1,6 ml, 2,50 mmol). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 1 hora, la solución ligeramente amarilla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 minutos. La reacción se extinguió con agua (10 ml). La mezcla se extrajo tres veces con CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo sólido, que se purificó mediante cromatografía flash

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 15:1:0,1) para obtener el compuesto deshidro **7** en forma de una espuma blanca (114 mg, 0,381 mmol, 76%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,68 (dd, 1H, *J* = 10,0, 2,0 Hz), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,55 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 6,00 (bs, 1H), 5,89 (dd, 1H, *J* = 10,0, 3,0 Hz), 4,26 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (d, 1H, *J* = 18,5 Hz), 2,89 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,90 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,38, 149,53, 144,91, 144,58, 130,75, 130,18, 122,86, 118,10, 108,71, 55,93, 55,80, 48,88, 47,02, 46,95, 42,52, 40,47, 36,19, 24,32; MS (ESI) *m/z* 300 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O: C 70,11, H 7,19, N 4,54. Hallado: C 69,94, H 6,87, N 4,38.

#### Ejemplo 4: Síntesis del derivado **8** 3-metoxihidroxi-6-oxo-7,8-dihidromorfina



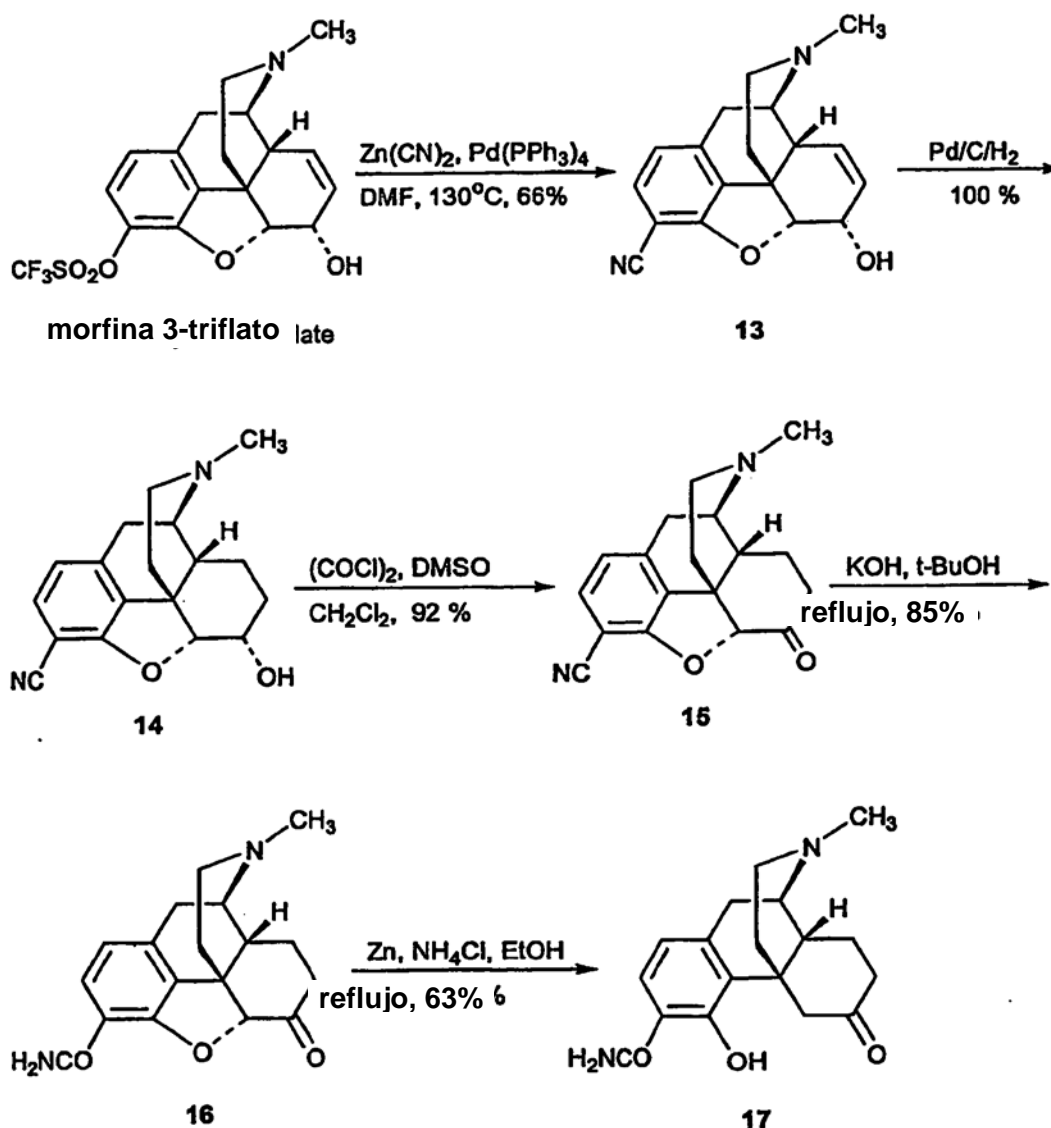
10

A una solución de codeína (150 mg, 0,501 mmol) en THF a -78°C se añadió n-butilitio (1,52M en hexano, 1,6 ml, 2,50 mmol). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 1 hora, la solución ligeramente amarilla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 minutos. La reacción se extinguió con agua (10 ml). La mezcla se extrajo tres veces con CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo sólido, que se disolvió en AcOH (10 ml) y se agitó con Pd/C al 10% (54 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un residuo de color hueso, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 14:1:0,1) para obtener el compuesto **8** en forma de un sólido blanco (125 mg, 0,415 mmol, 83%).

20

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,67 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,09 (s, 1H), 4,23 (dd, 1H, *J* = 13,5, 2,5 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,98 (d, 1H, *J* = 18,5 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,69 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 302 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O: C 69,65, H 7,79, N 4,51. Hallado: C 70,04, H 7,68, N 4,39.

## Ejemplo 5: Síntesis del derivado 17 3-carboxamido-4-hidroxihidrocodona



## (A) Síntesis del derivado de morfina-3-carbonitrilo 13

El morfina-3-triflato se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Wentland y col. (J. Med. Chem 3, 3558-3565 (2000)) y después se introdujo (420 mg, 1,007 mmol) en un matraz seco junto con cianuro de zinc (354 mg, 3,022 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,101 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz se equipó con un condensador, se selló con un septo y se sometió a vacío/rellenó con argón durante 5 ciclos. Después se añadió DMF seco (2,0 ml) mediante una jeringuilla y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas a 120°C. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó una vez con una disolución saturada de bicarbonato, dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo sólido, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 30:1:0,1) para obtener **13** en forma de un sólido blanco (195 mg, 0,663 mmol, 63%).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,71 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,24 (bs, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (d, 1H, J = 19,8 Hz), 2,68 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,125 H<sub>2</sub>O: C 72,89, H 6,20, N 9,44. Hallado: C 72,74, H 6,14, N 9,28.

(B) Síntesis del derivado de 7,8-dihidromorfina-3-carbonitrilo **14**

Una solución del compuesto **13** (81 mg, 0,28 mmol) y Pd al 10% en 5 ml de MeOH se hidrogenó bajo una presión de 40 psi durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con celite y el disolvente se retiró para obtener el derivado **14** en forma de una espuma (81 mg; 100%).

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,7 (s, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 3,0 (d, 1H, J = 19,5 Hz), 2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,1 (dd, 1H, J = 4,2, 12,0), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,4 (m, 1H)),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50,6^\circ$  (c = 0,64,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), MS m/z (ESI) 297( $\text{MH}^+$ ).

(C) Síntesis del derivado de hidrocodona-3-carbonitrilo **15**

10 Se disolvió cloruro de oxalilo (41,9  $\mu\text{l}$ , 0,47 mmol) en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo argón a  $-78^\circ\text{C}$ . Después se añadió DMSO seco (66,9  $\mu\text{l}$ , 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió una solución de **14** (70 mg, 0,24 mmol) en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro con una jeringuilla. La mezcla se agitó durante 20 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadieron 164  $\mu\text{l}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  a la mezcla de reacción y ésta se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre agua (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml x 3). El disolvente orgánico combinado se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y después se concentró en vacío. El compuesto resultante se purificó mediante columna flash (gel de sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 20:1:0,01$ ) para obtener 63,7 mg (92%) de **15** en forma de una espuma.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,83 (s, 1H), 3,24 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 3,1 (d, 1H, J = 19,5 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,61 (dt, 2H, J = 2,4, 5,7 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,18 (m, 1H)),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64,4^\circ$  (c = 0,87,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). MS m/z (ESI) 295( $\text{MH}^+$ ).

(D) Síntesis del derivado de 3-carboxamidohidrocodona **16**

20 Una solución de **15** (72 mg, 0,25 mmol) y KOH en t-BuOH (10 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna flash (gel de sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 20:1:0,01$ ) para obtener 64,9 mg (85%) de **16** en forma de una espuma.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,46 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,2 (dd, 1H, J = 2,7, 6,0 Hz), 3,1 (d, 1H, J = 19,5 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 2,1 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,18 (m, 1H),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -96,6^\circ$  (c = 0,23,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). MS m/z (ESI) 313( $\text{MH}^+$ ).

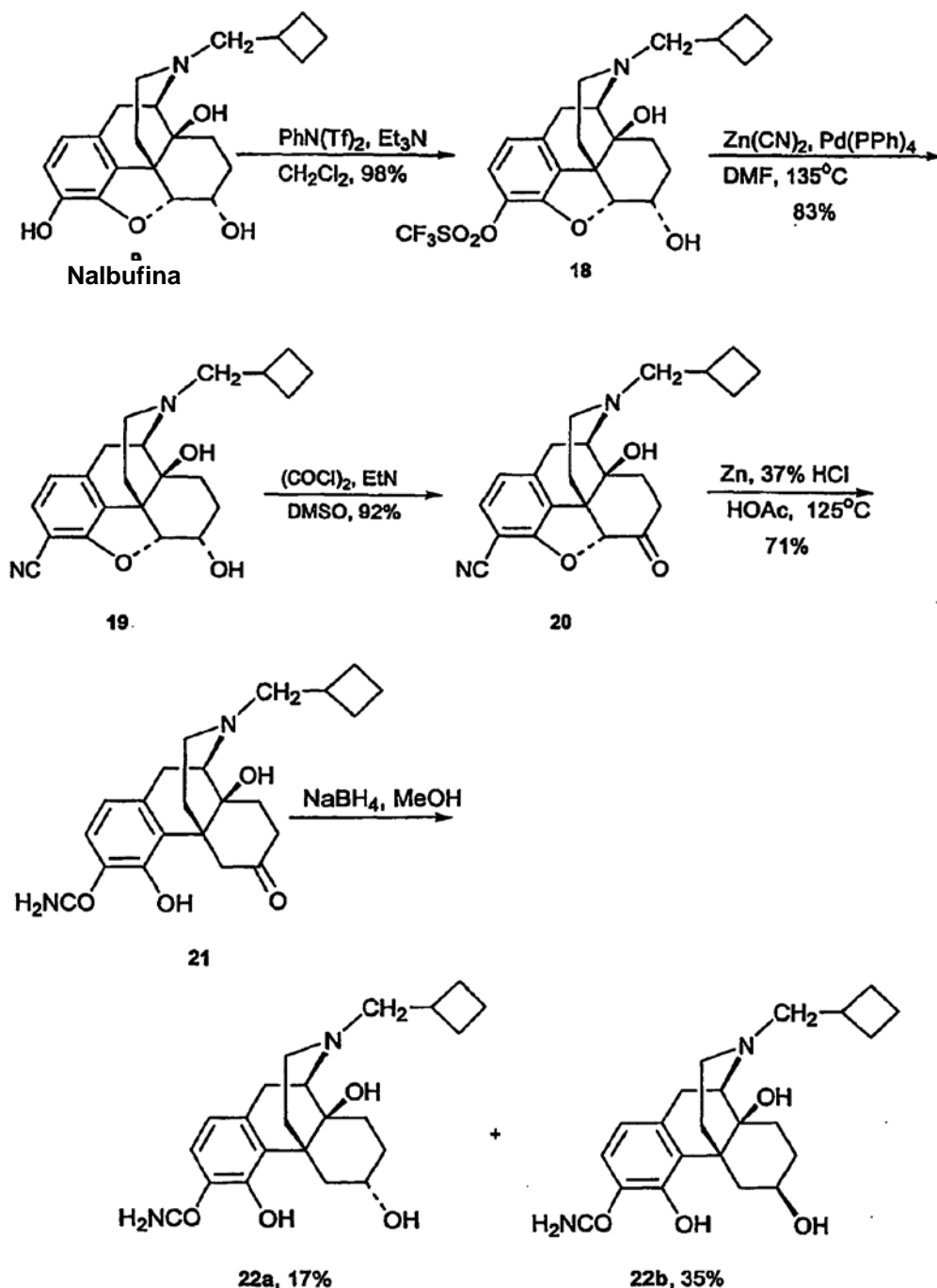
(E) Síntesis del derivado de 3-carboxamido-4-hidroxihidrocodona **17**

30 Una mezcla de **16** (46 mg, 0,15 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (78,9 mg, 0,88 mmol), polvo de zinc (57,3 mg, 0,88 mmol) y EtOH (95%, 15 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  (2 ml). Los filtrados combinados y los lavados se concentraron y se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml x 3). Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O} = 10:1:0,01$ ) para obtener 29 mg (63%) de **17** en forma de una espuma.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,1 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 1,2, 8,1 Hz), 7,46 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,02 (br, 2H), 4,35 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 2,99 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,7 (dd, 1H, J = 4,7, 13,9 Hz), 2,46 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,6 (m, 1H)),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,9^\circ$  (c = 0,7,  $\text{CHCl}_3$ ). MS m/z (ESI) 315( $\text{MH}^+$ ).



Ejemplo 6: Síntesis del derivado 22a 3-carboxamido-4-hidroxi-6 $\alpha$ -hidroxinalbufina y de 22b 3-carboxamido-4-hidroxi-6 $\beta$ -hidroxinalbufina



(A) Síntesis de nalbuphina-3-triflato **18**

5 A una dispersión de clorhidrato de nalbuphina (714 mg, 1,812 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) se añadió trietilamina (630  $\mu\text{l}$ , 4,53 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , seguida de  $\text{PhN}(\text{Tf})_2$  (654 mg, 1,812 mmol) de una sola vez. Después se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N (50 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Los extractos de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se combinaron y el volumen se redujo a 50 ml bajo presión reducida. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 50 ml) y después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentró para obtener **18** (886 mg, 1,812 mmol, 100%).

10  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,95 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 6,69 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 4,97 (ancho, 1H), 4,75 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,19 (m, 1H), 3,12 (d, 1H,  $J = 19,0$  Hz), 2,85 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 2,66 (dd, 1H,  $J = 19,0, 6,0$  Hz), 2,52-2,44 (m,

4H), 2,25 (td, 1H,  $J = 12,5, 5,0$  Hz), 2,17 (td, 1H,  $J = 12,5, 3,0$  Hz), 2,07 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,73-1,44 (m, 5H), 1,26 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,5, 134,4, 134,3, 130,2, 121,8, 119,6, 92,9, 69,8, 66,6, 62,7, 60,8, 47,0, 43,4, 33,8, 32,8, 27,6, 27,1, 26,9, 23,8, 23,7, 18,9; MS (ESI)  $m/z$  490 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(B) Síntesis del derivado de nalbufina-3-carbonitrilo **19**

- 5 En un matraz de tres bocas equipado con condensador se introdujo el compuesto **18** (886 mg, 1,812 mmol),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (638 mg, 5,436 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$  (419 mg, 0,362 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. El matraz se selló y se retiró de vitrina. A través del septo se inyectó DMF anhidro (6 ml). La mezcla se calentó a 135°C durante 24 horas. La DMF se retiró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) y acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentraron para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo/hidróxido de amonio 1:1:0,01) para obtener el compuesto **19** en forma de una espuma blanca (549 mg, 1,50 mmol, 83%).

- 15  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,73 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 4,77 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 4,23 (m, 1H), 3,15 (d, 1H,  $J = 19,5$  Hz), 2,86 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 2,69 (dd, 1H,  $J = 19,5, 6,0$  Hz), 2,49 (m, 4H), 2,26 (td, 1H,  $J = 13,0, 5,0$  Hz), 2,15 (td, 1H,  $J = 11,5, 3,0$  Hz), 2,06 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,18 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,3, 139,8, 131,7, 131,3, 119,1, 115,8, 92,5, 90,4, 69,5, 66,4, 62,3, 60,6, 46,1, 43,0, 33,5, 32,8, 27,7, 26,9, 26,7, 24,2, 23,4, 18,7; MS (ESI)  $m/z$  367 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(C) Síntesis del derivado de 6-oxo-nalbufina-3-carbonitrilo **20**

- 20 Se enfrió cloruro de oxalilo (143  $\mu\text{l}$ , 1,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno y después se añadió DMSO anhidro (232  $\mu\text{l}$ , 3,27 mmol) mediante una jeringuilla. Dos minutos después se añadió el compuesto **19** (335 mg, 0,915 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 ml) y la agitación continuó durante 15 minutos. Luego se añadió trietilamina seca (570  $\mu\text{l}$ , 4,097 mmol) y la agitación continuó durante 5 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (25:1)] para obtener el compuesto **20** (308 mg, 0,846 mmol, 92%).

- 30  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,80 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 5,13 (ancho, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,19 (d, 1H,  $J = 19,5$  Hz), 3,03 (td, 1H,  $J = 14,5, 6,0$  Hz), 2,97 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 2,67 (dd, 1H,  $J = 19,5, 6,0$  Hz), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,44 (td, 1H,  $J = 12,5, 5,5$  Hz), 2,32 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,53 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,2, 159,2, 138,8, 132,0, 129,4, 119,5, 115,0, 92,7, 91,2, 69,8, 62,2, 60,3, 50,0, 43,2, 35,9, 33,5, 31,2, 30,6, 26,9, 26,7, 24,0, 18,7; MS (ESI)  $m/z$  365 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(D) Síntesis del derivado de 3-carboxamido-4-hidroxi-6-oxonalbufina **21**

- 35 A un matraz que contenía el compuesto **20** (252 mg, 0,692 mmol) se añadió polvo de Zn (900 mg, 13,85 mmol), ácido acético glacial (5 ml) y HCl concentrado (0,69 ml, 8,3 mmol). Después de someter a reflujo a 125°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una disolución concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  para ajustar el pH a 10. La mezcla espesa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para obtener 253 mg de producto crudo. La cromatografía flash dio como resultado el compuesto **21** (187 mg, 0,487 mmol, 71%).

- 40  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 813,14 (s, 1H), 7,13 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,56 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,30-5,40 (ancho, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,04 (dd, 1H,  $J = 11,0, 2,0$  Hz), 3,02 (m, 1H), 2,94 (d, 1H,  $J = 13,0$  Hz), 2,89 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,16-1,71 (m, 9H), 1,68 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8 212,5, 173,3, 162,0, 144,3, 127,2, 124,9, 117,5, 111,0, 68,9, 60,4, 59,9, 45,6, 44,7, 43,9, 37,7, 33,8, 32,7, 32,1, 27,0, 26,8, 26,7, 18,7; IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$  3354, 2928, 1709, 1653, 1617, 1429  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z$  385 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(E) Síntesis del derivado 3-carboxamido-4-hidroxi-6 $\alpha$ -hidroxinalbufina **22a** y 3-carboxamido-4-hidroxi-6 $\beta$ -hidroxinalbufina **22b**

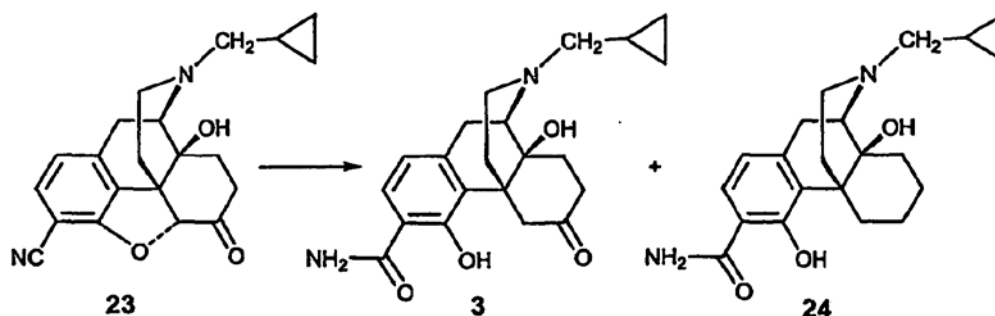
- 45 El compuesto **21** (115 mg, 0,3 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se enfrió a 0°C. Luego se añadió  $\text{NaBH}_4$  (46 mg, 1,2 mmol) de una sola vez. La reacción se agitó a 0°C durante dos horas y se extinguió por la adición de una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se retiró el MeOH bajo presión reducida y se añadió una disolución concentrada de  $\text{NH}_4\text{OH}$  para ajustar el pH a 10. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (4 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentraron para obtener 97 mg de producto crudo. La cromatografía flash [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (10:1:0,1)] dio como resultado los isómeros **22a** (31,8 mg, 0,082 mmol, 17%) y **22b** (40,7 mg, 0,105 mmol, 35%).

**22a:**  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,43 (s, 1H), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,62 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,30-5,30 (ancho, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (d, 1H,  $J = 19,0$  Hz), 2,95 (td, 1H,  $J = 19,0, 6,0$  Hz), 2,66 (d, 1H,  $J = 5,5$  Hz), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,10-1,85 (m, 10H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,27 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,6,

161,9, 144,3, 131,4, 123,9, 118,4, 110,5, 69,5, 67,8, 60,8, 60,4, 44,4, 39,5, 35,2, 33,7, 33,1, 27,7, 27,00, 26,96, 26,93, 26,7, 18,7; IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$  3445 (ancho), 2929,1653, 1425  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z$  387 (M+H)<sup>+</sup>

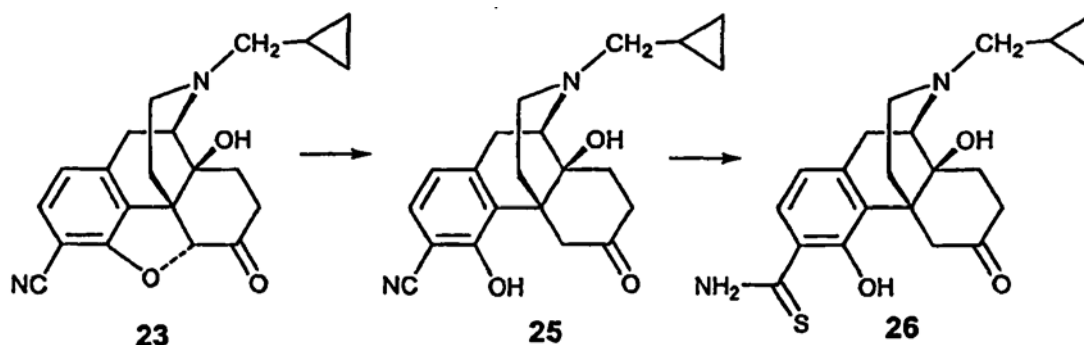
5 **22b**: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,10 (s, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,30-5,30 (ancho, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,00 (d, 1H,  $J = 19,5$  Hz), 2,84 (td, 1H,  $J = 19,5, 6,5$  Hz), 2,71 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,07-1,49 (m, 14H), 1,34 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173,6, 161,0, 143,9, 127,5, 124,5, 117,2, 110,3, 68,5, 66,7, 59,7, 59,6, 43,6, 41,4, 37,3, 33,1, 31,6, 29,8, 29,7, 26,2, 25,9 (2C), 17,8; IR (película)  $\nu_{\text{máx}}$  3410 (ancho), 2929, 1653, 1617, 1425  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI)  $m/z$  387 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7: Síntesis del derivado **24** 3-carboxamida-4-hidroxi-altretrexona



- 10 En un matraz de 50 ml que contenía nitrilo el **23** (preparado mediante el procedimiento de Kubota y col., Tetrahedron Letters 39 (19), 2907-2910 (1998)) (452 mg, 1,29 mmol) se añadió polvo de zinc 325 mesh (1679 mg, 25,83 mmol) seguido de adición de 8 ml de ácido acético glacial y 1,29 ml de HCl 12M. Se instaló un condensador y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 125°C durante 3 horas. En el fondo del matraz se formaron algunas bolas de zinc. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota NH<sub>4</sub>OH concentrado para ajustar el pH a un valor de aproximadamente 10. Se observó la formación de una suspensión espesa blanca. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener una espuma amarilla (484 mg), que se purificó mediante cromatografía flash (25:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para obtener **3** en forma de una espuma blanca (264 mg, 0,713 mmol, 55%) y **24** en forma de un sólido blanco (100 mg, 0,281 mmol, 22%); pf 268-270°C.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,99 (s, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,60 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,60-5,40 (bs, 2H), 4,52 (bs, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 4H), 1,60-1,35 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,10 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  300 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0,375 H<sub>2</sub>O: C 69,44, H 7,98, N 7,71, Hallado: C 69,46, H 8,11, N 7,42,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -85,0^{\circ}$  (c = 0,40, CHCl<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 8: Síntesis del derivado **26** 3-tiocarboxamido-4-hidroxi-altretrexona



- 25
- (A) Síntesis del derivado 3-carbonitrilo-4-hidroxi-altretrexona **25**
- En un matraz de 50 ml que contenía el nitrilo **23** (101 mg, 0,28 mmol) se añadió polvo de zinc 325 mesh (126 mg, 1,94 mmol) y clorhidrato de amoníaco (148 mg, 2,77 mmol), seguidos de 4 ml de EtOH:H<sub>2</sub>O (20:1). Se instaló un condensador y la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 95°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una torta de celite. El celite se lavó con MeOH. Los filtrados se concentraron y después se dividieron entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml x 3) y 40 ml de NH<sub>4</sub>OH en agua (pH 8-9). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener un sólido (106 mg), que
- 30

se purificó mediante cromatografía flash (25:1:0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:-NH<sub>4</sub>OH) para obtener **25** en forma de un sólido blanco (63 mg, 0,17 mmol, 62%).

5 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 5,12 (bs, 1H), 3,81 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 3,40-2,60 (m, 6H), 2,41 (s, 2H), 2,30-1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,14 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 300 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -64,3 (c = 0,56°, EtOH).

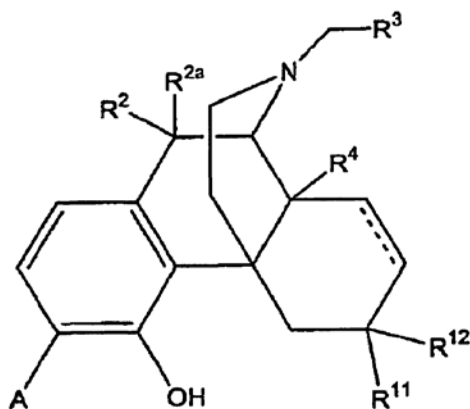
(B) Síntesis del derivado 3-tiocarboxamido-4-hidroxinaltrexona **26**

10 Una mezcla del nitrilo **25** (49 mg, 0,139 mmol) y ácido O,O-dietilditiofosfórico (475 μl, 2,78 mmol) en agua (2 ml) y etanol (4 ml) se calentó a 80°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 3). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener **26** en forma de un sólido amarillo (56 mg), que se purificó mediante cromatografía flash (40:1:0,1 EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para obtener una espuma amarilla (36 mg, 0,093 mmol, 67%).

15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,24 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,59 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,72 (bs, 1H), 4,02 (d, 1H, *J* = 14,0 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 6H), 0,87 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,12 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 300 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 0,25 H<sub>2</sub>O: C 64,51, H 6,83, N 7,16. Hallado: C 64,50, H 6,61, N 6,94, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +85,0° (c = 0,20, CHCl<sub>3</sub>).

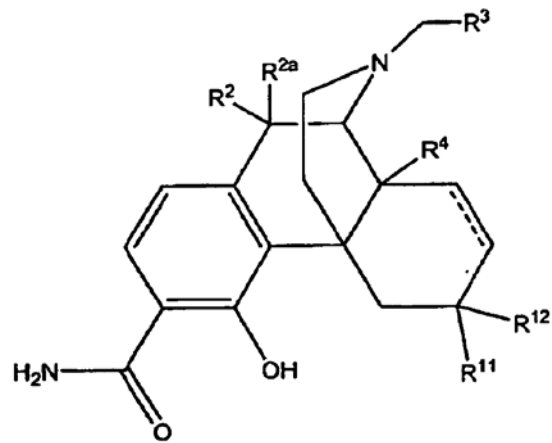
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

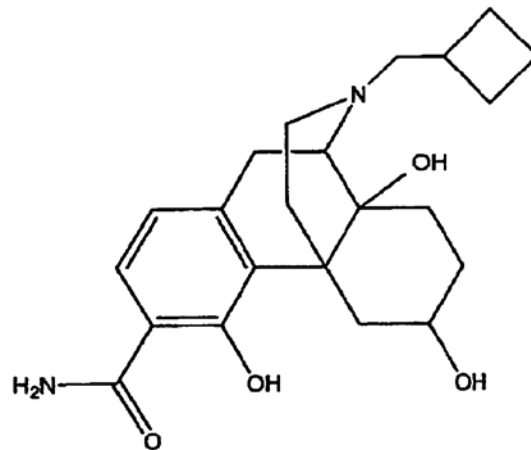
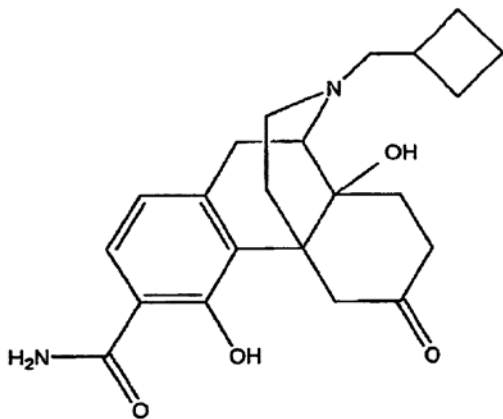
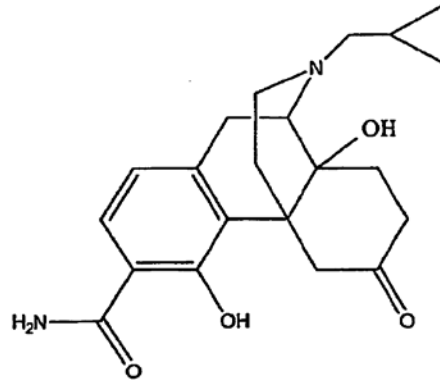
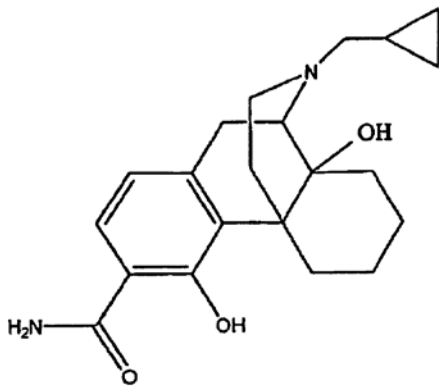


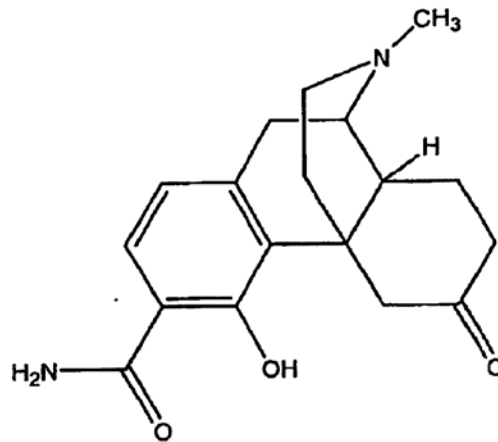
donde

- 5 A se selecciona entre  $-C(=O)NH_2$  y  $-C(=S)NH_2$ ;  
 $R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos hidrógeno o  $R^2$  y  $R^{2a}$  juntos son  $=O$ ;
- 10  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), vinilo, arilo( $C_6-C_{14}$ ), bencilo, hidroxialquilo( $C_1-C_6$ ), imidazolilo, benzopiranonilo, benzimidazolilo, quinoxalinilo, pirazinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, tetrazolilo, morfolinilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, dioxanilo y tetrahydrofuranilo;
- $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo u  $=O$ ;
- $R^{11}$  es hidrógeno;
- 15  $R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_4$ ) y  $-NR^{13}R^{14}$ ; o  
 $R^{11}$  y  $R^{12}$  juntos son  $=O$  o  $=CH_2$ ;
- $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno y hidrocarburo( $C_1-C_7$ ); y la línea discontinua representa un enlace doble opcional.
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque
- 20  $R^2$  y  $R^{2a}$  son hidrógeno;  
 $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, vinilo y tetrahydrofuranilo;  
 $R^4$  se selecciona entre hidrógeno e hidroxilo;  
 $R^{11}$  es hidrógeno;  
 $R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno e hidroxilo; o
- 25 juntos,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son  $=O$ .
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 de fórmula:

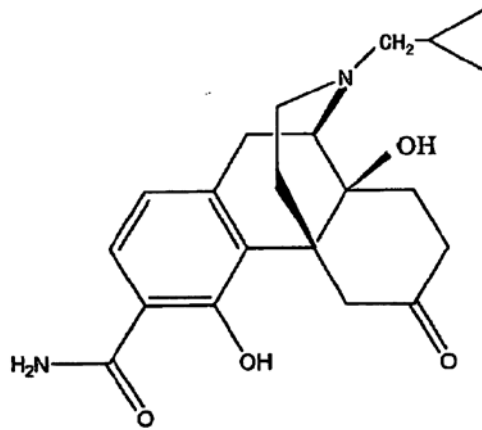


4. Compuesto según la reivindicación 3 seleccionado de entre el grupo de

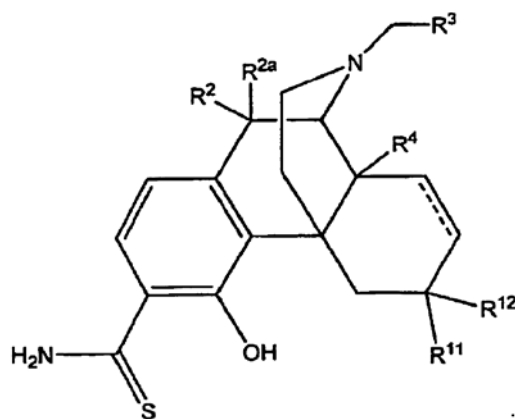




5. Compuesto según la reivindicación 3 de fórmula:



5 6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 de fórmula:



7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para tratar una enfermedad o afección mediante la modificación de una respuesta mediada por un receptor opioide, seleccionándose dicha enfermedad o afección de entre el grupo consistente en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastornos de motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia, drogadicción, anorexia, discinesia e incontinencia urinaria.

- 5
9. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediante la modificación de una respuesta mediada por un receptor opioide, seleccionándose dicha enfermedad o afección entre el grupo consistente en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastornos de motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia, drogadicción, anorexia, discinesia e incontinencia urinaria.
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso (i) como inmunosupresor o antiinflamatorio, (ii) para reducir daños isquémicos, o (iii) para mejorar el aprendizaje y la memoria.
- 10
11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un medicamento a utilizar (i) como inmunosupresor o antiinflamatorio, (ii) para reducir daños isquémicos, o (iii) para mejorar el aprendizaje y la memoria.