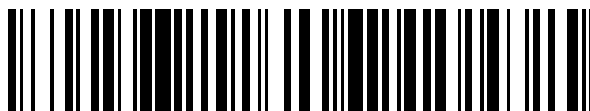


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 593**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/00** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2006 E 06823047 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 1953164**

54 Título: **Agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos**

30 Prioridad:

**09.11.2005 JP 2005324365**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.06.2014**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME  
CHUO-KU, TOKYO 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAI, KOJI;  
FUJIMURA, MORIHIRO;  
KANIE, SAYOKO y  
NORO, YOHEI**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 464 593 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**

Agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos, que comprende como ingrediente eficaz un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido, que es útil para terapia o profilaxis de trastornos funcionales digestivos, particularmente síndrome del colon irritable.

Antecedentes técnicos

15 Según Roma II que son criterios de diagnóstico de todos los trastornos funcionales gastrointestinales, "el estado en el que se observan síntomas en el tracto gastrointestinal inferior, pero no se descubre una enfermedad orgánica" se diagnostica como un trastorno funcional digestivo. Los trastornos funcionales digestivos que tienen síndromes características se subclasifican en síndrome del colon irritable (SCI), diarrea funcional, estreñimiento funcional y distensión abdominal funcional. La diarrea funcional es un grupo de enfermedades cuyo síntoma principal es diarrea crónica sin dolor abdominal. El estreñimiento funcional es un grupo de enfermedades cuyo síntoma principal es estreñimiento crónico sin dolor abdominal. La distensión abdominal funcional es un grupo de enfermedades cuyos síntomas principales son distensión abdominal y gases, en el que el dolor abdominal no es predominante. El síndrome del colon irritable son enfermedades que no están clasificadas en ninguna de: diarrea funcional, estreñimiento funcional y distensión abdominal funcional, y puede pensarse que es un nombre genérico de enfermedades diarreicas con dolor abdominal (SCI diarreico), enfermedades de estreñimiento con dolor abdominal (SCI con estreñimiento) y enfermedades en las que aparecen de forma alterna diarrea y estreñimiento, ambos con dolor abdominal (SCI alterno).

En el SCI diarreico, la diarrea frecuente en pequeña cantidad continúa durante mucho tiempo. Contra este síntoma, para inhibir la contracción del músculo liso, a menudo se utiliza un fármaco anticolinérgico con propiedad antiespasmódica, y a menudo se utiliza en combinación un fármaco para controlar la función intestinal. El SCI con estreñimiento es un estreñimiento espástico causado por un movimiento incrementado del tracto intestinal. Contra este síntoma, a menudo se emplea un método en el que la dureza de las heces se controla utilizando un purgante salino. En SCI alterno, la diarrea y el estreñimiento se alternan con el tiempo, y es difícil curar esta enfermedad con un fármaco, pero básicamente, se utiliza un agente de mejora de la motilidad gastrointestinal para aliviar el síntoma. Sin embargo, hasta ahora, no existe un fármaco curativo para el síndrome del colon irritable, y simplemente se realizan tratamientos sintomáticos con el fin de aliviar cada tipo de síntomas.

Mientras tanto, en cuanto al efecto terapéutico de los compuestos que tienen esqueleto de morfinano contra trastornos funcionales digestivos, especialmente síndrome del colon irritable, se ha dado a conocer una prescripción con baja dosificación de naltrexona que es un antagonista del receptor opioide (Bibliografía de Patentes 1). Aunque no se muestran datos que muestren efectos farmacológicos, se ha sugerido que un grupo de compuestos que incluyen un derivado de morfinano 6-amino sustituido específico puede aplicarse a enfermedades digestivas (Bibliografías de Patentes 2 y 3). Además, se ha descrito que la loperamida (Bibliografía no de Patentes 1) que es un agonista de opioides, y la fedotozina que es un agonista de opioides  $\kappa$  periférico son eficaces para el síndrome del colon irritable, aunque estos compuestos no tienen ninguna similitud estructural con los compuestos contenidos en el agente según la presente invención.

Por otro lado, se ha dado a conocer que los derivados de morfinano que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en la posición 6 utilizados en la presente invención son útiles como un agente terapéutico o profiláctico para micción frecuente o incontinencia urinaria, como antiprurítico, o como analgésico (Bibliografías de Patentes 4, 5 y 6. la utilización como analgésico se dio a conocer después de la fecha de prioridad de la presente solicitud). También se ha descrito que los derivados de morfinano incluyendo aquellos que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en la posición 6 son útiles como analgésico, diurético, antitusivo y como un agente de protección de las células cerebrales (Bibliografía de Patentes 7). Además, algunas referencias (Bibliografías de Patentes 8 y 9, Bibliografías no de Patentes 3, 4 y 5) describen que los derivados de morfinano que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno incluidos en aquellos utilizados en la presente invención, ninguna de las referencias sugiere el efecto contra los trastornos funcionales digestivos.

No existe ninguna relación entre las estructuras de los compuestos dados a conocer en las referencias de la técnica anterior descritas anteriormente así como sus efectos farmacológicos a través de del receptor opioide y los efectos de los compuestos utilizados en la presente invención contra los trastornos funcionales digestivos. Por lo tanto, estas referencias no infieren en absoluto el efecto profiláctico o terapéutico significativo y útil de los compuestos caracterizados por tener un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en la posición 6 de la estructura de morfinano. Los documentos EP1555266, WO2006/049248, JP005516937, WO98/23290 y WO2005/094826 todos dan a conocer compuestos que están dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, pero no dan a conocer específicamente su utilización para el tratamiento de trastornos funcionales digestivos. Los documentos

WO83/03197, US4987136 y US2004/122230 dan a conocer derivados de morfina para el tratamiento de trastornos funcionales digestivos pero no dan a conocer o sugieren la inclusión de un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en la posición 6.

- 5 Bibliografía de Patentes 1: Publicación Internacional WO 00/051592  
 Bibliografía de Patentes 2: Publicación Internacional WO 03/051888  
 Bibliografía de Patentes 3: Publicación Internacional WO 02/036573  
 Bibliografía de Patentes 4: Publicación Internacional WO 04/033457  
 Bibliografía de Patentes 5: Publicación Internacional WO 05/094826  
 10 Bibliografía de Patentes 6: Publicación Internacional WO 06/049248  
 Bibliografía de Patentes 7: Publicación Internacional WO 95/03308  
 Bibliografía de Patentes 8: Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) No. 41-18824  
 Bibliografía de Patentes 9: Publicación de Patente Japonesa (Kokoku) No. 41-18826  
 Bibliografía no de Patentes 1: Talley N.J., Am. J. Gastroenterol, 98(4), 750-8, 2003.  
 15 Bibliografía no de Patentes 2: Dapoigny M. y otros, Dig. Dis. Sci., 40(10), 2244-9, 1995.  
 Bibliografía no de Patentes 3: Simon C. y otros, Tetrahedron, 50, 9757, 1994.  
 Bibliografía no de Patentes 4: Sayre L.M. y otros, J.Med.Chem., 27, 1325, 1984.  
 Bibliografía no de Patentes 5: Simon C. y otros, Synth.Commun., 22, 913, 1992.

20 Características de la invención

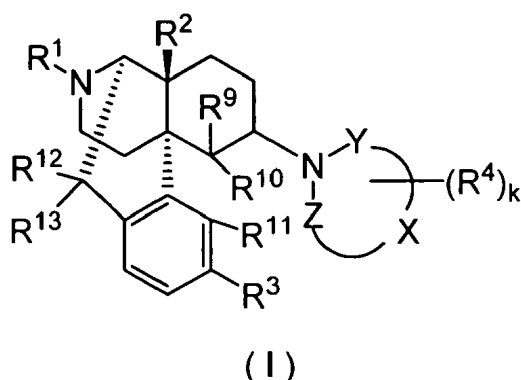
Problemas que intenta resolver la invención

25 Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos, que comprende como ingrediente eficaz un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido, que es útil para terapia o profilaxis de trastornos funcionales digestivos, particularmente síndrome del colon irritable diarreico.

30 Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención estudiaron exhaustivamente para alcanzar el objetivo descrito anteriormente para descubrir que los compuestos que tienen un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno en una posición específica de la estructura de morfinano tiene excelentes efectos terapéuticos contra síndrome del colon irritable diarreico y los efectos secundarios de los mismos son pequeños, completando de este modo la presente invención.

35 Es decir, la presente invención da a conocer un compuesto para su utilización en el tratamiento del síndrome del colon irritable diarreico que comprende, como ingrediente eficaz, un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno de la fórmula (I):



40 [en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5) o pirdilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5);  
 45 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aralquiloxi C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub> o alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;  
 Y y Z representan independientemente enlace de valencia o -C(=O)-;  
 -X- representa alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno o alquinileno (uno o más de los átomos de carbono en su interior puede ser sustituido por un átomo o átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre) que constituyen una parte de la estructura del anillo;  
 50 k es un número entero de 0 a 8;

$R^4$  es o son un sustituyente o sustituyentes en número de  $k$  en el anillo que contiene nitrógeno, que representa o representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo  $C_1-C_5$ , alquilideno  $C_1-C_5$ , cicloalquilalquilo  $C_7-C_{13}$ , arilo  $C_6-C_{12}$ , aralquilo  $C_7-C_{13}$ , aralquilideno  $C_7-C_{13}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato,  $(CH_2)_pSR^6$ ,  $(CH_2)_pS(O)R^6$ ,  $(CH_2)_pS(O_2)R^6$ ,  $(CH_2)_pOR^6$ ,  $(CH_2)_pC(=O)R^6$ ,  $(CH_2)_pOC(=O)R^6$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^6$ ,  $(CH_2)_pS(O_2)NR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pC(=O)NR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pNR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pN(R^7)C(=O)R^8$ ,  $(CH_2)_pN(R^7)S(O_2)R^8$ , o entre los  $R^4$  en número de  $k$ , dos  $R^4$  enlazados al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre juntos representan un átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, o dos  $R^4$  enlazados al mismo átomo de carbono juntos representan un átomo de azufre para formar tiocarbonilo, o cuatro  $R^4$  enlazados al mismo átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los  $R^4$  en número de  $k$ , dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos mencionados anteriormente desde benzo hasta ciclohepteno sin sustituir o sustituido por 1 o más  $R^5$ , en los que  $R^5$  representa o representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo  $C_1-C_5$ , aralquilo  $C_7-C_{13}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo  $C_6-C_{12}$ , isotiocianato,  $(CH_2)_pSR^6$ ,  $(CH_2)_pS(O)R^6$ ,  $(CH_2)_pS(O_2)R^6$ ,  $(CH_2)_pOR^6$ ,  $(CH_2)_pOC(=O)R^6$ ,  $(CH_2)_pC(=O)R^6$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^6$ ,  $(CH_2)_pS(O_2)NR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pC(=O)NR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pNR^7R^8$ ,  $(CH_2)_pN(R^7)C(=O)R^8$ ,  $(CH_2)_pN(R^7)S(O_2)R^8$ ;  $p$  es un número entero de 0 a 5;  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , alqueno  $C_3-C_7$ , arilo  $C_6-C_{12}$  o aralquilo  $C_7-C_{13}$ ;  $R^9$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , alqueno  $C_2-C_5$ , aralquilo  $C_7-C_{13}$ ,  $(CH_2)_pOR^6$  o  $(CH_2)_pCO_2R^6$  (en el que  $p$  y  $R^6$  representan los mismos significados que se han descrito anteriormente);  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados para formar  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-CH_2-$ , o  $R^{10}$  es hidrógeno y  $R^{11}$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_5$  o alcanoiloxi  $C_1-C_5$ ;  $R^{12}$  y  $R^{13}$  juntos representan oxo, o  $R^{12}$  es hidrógeno y  $R^{13}$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_5$  o alcanoiloxi  $C_1-C_5$ ; y la fórmula (I) incluye isómeros (+), (-) y ( $\pm$ ) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido.

La presente invención también da a conocer una utilización de un derivado de morfina que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado mediante la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para síndrome del colon irritable.

Efectos de la invención

El compuesto según la presente invención tiene un excelente efecto terapéutico o profiláctico contra síndrome del colon irritable y los efectos secundarios del mismo son pequeños.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Tal como se ha descrito anteriormente, el agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención comprende, como ingrediente eficaz, el derivado de morfina que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (I) descrita anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), son preferentes aquellos en los que  $Y$  es  $-C(=O)-$ , y son especialmente preferentes aquellos en los que  $Y$  y  $Z$  son  $-C(=O)-$ .

$R^1$  es preferentemente hidrógeno, cicloalquilalquilo  $C_4-C_7$ , cicloalquenoalquilo  $C_6-C_8$ , arilo  $C_6-C_{12}$  o alqueno  $C_3-C_7$ , particularmente, hidrógeno, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclobutenilmetilo, 2-ciclobuteniletilo, 3-ciclobutenilpropilo, fenilo, naftilo, alilo o prenilo. Entre estos, son preferentes hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, alilo y prenilo, y son especialmente preferentes hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y alilo.

$R^2$  y  $R^3$  son, preferentemente, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, aliloxi, benciloxi, acetoxi o propionoxi, más preferentemente, hidrógeno, hidroxilo, metoxi o acetoxi.

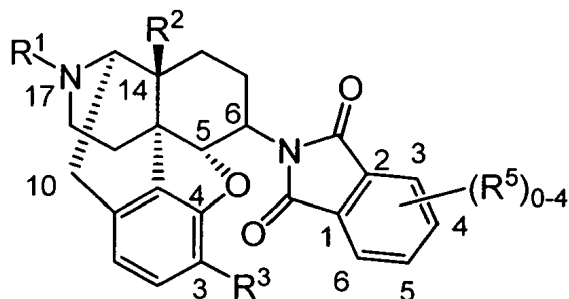
$-X-$  es, preferentemente, alqueno o alquenoileno  $C_2-C_4$  (un átomo de carbono en su interior puede sustituirse por un átomo de azufre) que constituye una parte de la estructura del anillo, más preferentemente, etileno ( $-CH_2-CH_2-$ ), vinileno ( $-CH=CH-$ ), propenileno ( $-CH_2-CH=CH-$ ) o  $-S-CH=CH-$ .

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

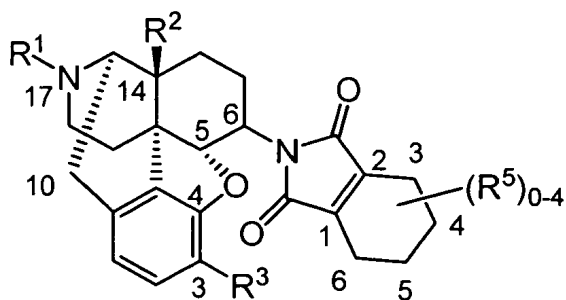
Es preferente que  $R^4$  sea alquilo  $C_1-C_5$ , alquilideno  $C_1-C_5$ , cicloalquilalquilo  $C_7-C_{13}$ , aralquilo  $C_7-C_{13}$  o aralquilideno  $C_7-C_{13}$ , o que dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos formen benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos mencionados anteriormente desde benzo hasta ciclohepteno sin sustituir o sustituido por 1 o más  $R^5$ . Además, son preferentes los casos donde  $X$  es  $-S-CH=CH-$ , y entre los  $R^4$  en número de  $k$ , cuatro  $R^4$  enlazados al mismo átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona. Es

- más preferente que  $R^4$  sea metilo, etilo, etilideno, propilo, propilideno, butilo, butilideno, bencilo, bencilideno, fenilo, fenilideno o ciclohexilmetilo, o que dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos formen benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido por 1 o más  $R^5$ , más preferentemente que dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos formen benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido por de 1 a 4  $R^5$ . Además, son especialmente preferentes los casos donde X es  $-S-CH=CH-$ , y entre los  $R^4$  en número de k, cuatro  $R^4$ s enlazados al mismo átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona. Aunque benzo no sustituido o ciclohexeno no sustituido también es preferente, el sustituyente o sustituyentes  $R^5$  son, preferente e independientemente, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, fenoxi, acetoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, amino, acetamino, acetaminometilo o metansulfonamida.
- $R^9$  es, preferentemente, hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , alilo o bencilo, más preferentemente hidrógeno o metilo.
- Es preferente que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  estén enlazados para formar  $-O-$ , o que  $R^{10}$  sea hidrógeno y  $R^{11}$  sea hidrógeno, hidroxilo o metoxi, y más preferente que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  estén enlazados para formar  $-O-$ .
- Es preferente que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  juntos formen oxo, o que  $R^{12}$  sea hidrógeno y  $R^{13}$  sea hidrógeno o hidroxilo. De forma especialmente preferente, tanto  $R^{12}$  como  $R^{13}$  son hidrógeno, es decir, uno sin sustituir es especialmente preferente.
- Los compuestos especialmente preferentes representados por la fórmula (I) son aquellos en los que Y es  $-C(=O)-$ ;  $R^1$  es hidrógeno, cicloalquilalquilo  $C_4-C_7$ , cicloalquenilalquilo  $C_5-C_8$ , arilo  $C_6-C_{12}$  o alquenilo  $C_3-C_7$ ;
- Z es enlace de valencia;
- (1) X es propenileno ( $-CH_2-CH=CH-$ ), k es 2, o
- (2) X es  $-S-CH=CH-$ , k es 6, y cuatro  $R^4$  enlazados al átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona; y
- dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido con 1 o más sustituyentes  $R^5$ .
- Los compuestos representados por la fórmula (I) que también son preferentes son aquellos en los que tanto Y como Z son  $-C(=O)-$ ,  $R^1$  es hidrógeno, cicloalquilalquilo  $C_4-C_7$ , cicloalquenilalquilo  $C_5-C_8$ , arilo  $C_6-C_{12}$  o alquenilo  $C_3-C_7$ ; k es un número entero de 2 a 8; y dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos mencionados anteriormente desde benzo hasta ciclohepteno sin sustituir o sustituido por 1 o más  $R^5$ .
- Los compuestos representados por la fórmula (I) que siguen siendo también preferentes son aquellos en los que tanto Y como Z son  $-C(=O)-$ ,  $R^1$  es hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo;  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno, hidroxilo, metoxi o acetoxi;  $-X-$  es vinileno; k es 2; dos  $R^4$  juntos forman benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido por de 1 a 4 sustituyentes  $R^5$ ;  $R^5$  es o son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, fenoxi, acetoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, amino, acetamino, acetaminometilo o metansulfonamida;  $R^9$  es hidrógeno o metilo;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados para formar  $-O-$ ; y tanto  $R^{12}$  como  $R^{13}$  son hidrógeno.
- Los ejemplos preferentes de las sales farmacéuticamente aceptables por adición de ácido incluyen sales de ácido inorgánico 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 ácido carboxílico orgánico 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 orgánico tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido alcanforsulfónico. Entre éstas, son preferentes 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 limitada a esto.
- Entre los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención, ejemplos específicos de aquellos en los que  $-X-$  es vinileno ( $-CH=CH-$ ); Y y Z son  $-C(=O)-$ ; dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes juntos forman benzo o ciclohexeno, cuyo benzo o ciclohexeno está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes  $R^5$ ;  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son hidrógeno;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados para formar  $-O-$ , es decir, aquellos representados por la fórmula (Ia) o (Ia') a continuación, así como aquellos en los que  $-X-$  es  $-S-CH=CH-$ ; Y es  $-C(=O)-$ ; Z es enlace de valencia; cuatro  $R^4$  enlazados al átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona; dos  $R^4$  enlazados a átomos de carbono adyacentes juntos forman benzo que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes

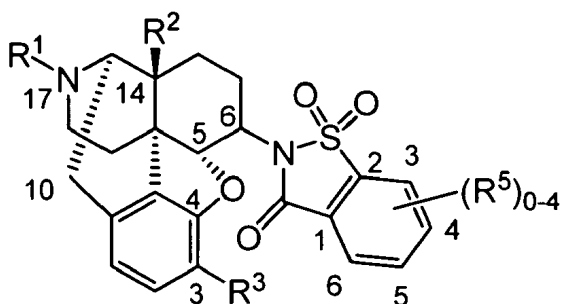
5  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son hidrógeno; y  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están enlazados para formar -O-, es decir, aquellos representados por la fórmula (Ia'') se muestran en la tabla 1. En las tablas descritas a continuación, CPM significa ciclopropilmetilo; el número unido al sustituyente  $R^5$  es la posición del sustituyente en el anillo de benceno en la estructura de ftalimida, en el anillo ciclohexeno en la estructura de tetrahydroftalimida, o en el anillo de benceno en la estructura de imida O-sulfobenzóica, mostrada en las fórmulas a continuación; y el enlace en la posición 6 es  $\alpha$  o  $\beta$ .



(Ia)



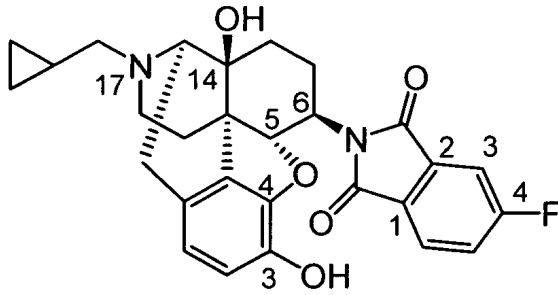
(Ia')



(Ia'')

10

Entre los compuestos representados por la fórmula (Ia), el compuesto en el que  $R^1$  es ciclopropilmetilo,  $R^2$  y  $R^3$  son hidroxilo,  $R^5$  es 4-fluoro, y la configuración del enlace en la posición 6 es  $\beta$ , es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:



se denomina *N*-[17-(ciclopropilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il]-4-fluoroftalimida.

Tabla 1-1

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	(sin sustituir)
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
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 <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4,5-NH <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	(sin sustituir)

5

Tabla 1-2

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	3-F
aiilo	OH	OH	4-F
aiilo	OH	OH	3,6-F
aiilo	OH	OH	4,5-F
aiilo	OH	OH	3,4,5,6-F
aiilo	OH	OH	3-Cl
aiilo	OH	OH	4-Cl
aiilo	OH	OH	3,6-Cl
aiilo	OH	OH	4,5-Cl

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	3-Br
aiilo	OH	OH	4-Br
aiilo	OH	OH	3,6-Br
aiilo	OH	OH	4,5-Br
aiilo	OH	OH	3-Me
aiilo	OH	OH	4-Me
aiilo	OH	OH	3,6-Me
aiilo	OH	OH	4,5-Me
aiilo	OH	OH	3-OMe
aiilo	OH	OH	4-OMe
aiilo	OH	OH	3,6-OMe
aiilo	OH	OH	4,5-OMe
aiilo	OH	OH	3-OH
aiilo	OH	OH	4-OH
aiilo	OH	OH	3,6-OH
aiilo	OH	OH	4,5-OH
aiilo	OH	OH	3-NO <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
aiilo	OH	OH	4,5-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	(sin substituir)
CPM	H	OH	3-F
CPM	H	OH	4-F

Tabla 1-3

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
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
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 <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4,5-NH <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	(sin substituir)



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	H	OH	3-F
aiilo	H	OH	4-F
aiilo	H	OH	3,6-F
aiilo	H	OH	4,5-F

Tabla 1-4

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	H	OH	3,4,5,6-F
aiilo	H	OH	3-Cl
aiilo	H	OH	4-Cl
aiilo	H	OH	3,6-Cl
aiilo	H	OH	4,5-Cl
aiilo	H	OH	3-Br
aiilo	H	OH	4-Br
aiilo	H	OH	3,6-Br
aiilo	H	OH	4,5-Br
aiilo	H	OH	3-Me
aiilo	H	OH	4-Me
aiilo	H	OH	3,6-Me
aiilo	H	OH	4,5-Me
aiilo	H	OH	3-OMe
aiilo	H	OH	4-OMe
aiilo	H	OH	3,6-OMe
aiilo	H	OH	4,5-OMe
aiilo	H	OH	3-OH
aiilo	H	OH	4-OH
aiilo	H	OH	3,6-OH
aiilo	H	OH	4,5-OH
aiilo	H	OH	3-NO <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	3-NH <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
aiilo	H	OH	4,5-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	(sin sustituir)
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

Tabla 1-5

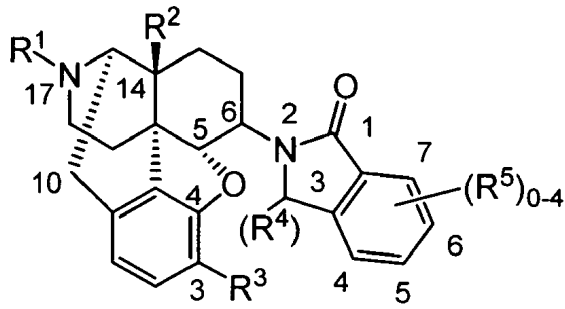
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OAc	OH	3-Cl
CPM	OAc	OH	4-Cl
CPM	OAc	OH	3,6-Cl
CPM	OAc	OH	4,5-Cl
CPM	OAc	OH	3-Br
CPM	OAc	OH	4-Br
CPM	OAc	OH	3,6-Br
CPM	OAc	OH	4,5-Br
CPM	OAc	OH	3-Me
CPM	OAc	OH	4-Me
CPM	OAc	OH	3,6-Me
CPM	OAc	OH	4,5-Me
CPM	OAc	OH	3-OMe
CPM	OAc	OH	4-OMe
CPM	OAc	OH	3,6-OMe
CPM	OAc	OH	4,5-OMe
CPM	OAc	OH	3-OH

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OAc	OH	4-OH
CPM	OAc	OH	3,6-OH
CPM	OAc	OH	4,5-OH
CPM	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4,5-NH <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	(sin sustituir)
aiilo	OAc	OH	3-F
aiilo	OAc	OH	4-F
aiilo	OAc	OH	3,6-F
aiilo	OAc	OH	4,5-F
aiilo	OAc	OH	3,4,5,6-F
aiilo	OAc	OH	3-Cl

Tabla 1-6

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OAc	OH	4-Cl
aiilo	OAc	OH	3,6-Cl
aiilo	OAc	OH	4,5-Cl
aiilo	OAc	OH	3-Br
aiilo	OAc	OH	4-Br
aiilo	OAc	OH	3,6-Br
aiilo	OAc	OH	4,5-Br
aiilo	OAc	OH	3-Me
aiilo	OAc	OH	4-Me
aiilo	OAc	OH	3,6-Me
aiilo	OAc	OH	4,5-Me
aiilo	OAc	OH	3-OMe
aiilo	OAc	OH	4-OMe
aiilo	OAc	OH	3,6-OMe
aiilo	OAc	OH	4,5-OMe
aiilo	OAc	OH	3-OH
aiilo	OAc	OH	4-OH
aiilo	OAc	OH	3,6-OH
aiilo	OAc	OH	4,5-OH
aiilo	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
aiilo	OAc	OH	4,5-NH <sub>2</sub>

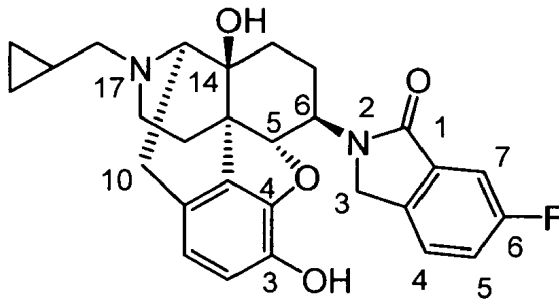
- 5 Entre los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención, ejemplos específicos de aquellos en los que -X- es propenileno (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-); Y es -C(=O)-; Z es enlace de valencia; dos R<sup>4</sup> enlazados a átomos de carbono adyacentes juntos forman benzo que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes R<sup>5</sup>(s); R<sup>9</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son hidrógeno; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados para formar -O-, es decir, aquellos representados por la fórmula (Ib) a continuación se muestran en la tabla 1. En la tabla 2, un guión significa que el sustituyente no se muestra en la fórmula química (es decir, es un átomo de hidrógeno) (los guiones en otras tablas tienen el mismo significado); el número unido al sustituyente R<sup>5</sup> es la posición del sustituyente en el anillo dihidroisoindol, mostrado en la fórmula a continuación; y el enlace en la posición 6 es α o β.
- 10



(Ib)

Entre los compuestos representados por la fórmula (Ib), el compuesto en el que R<sup>1</sup> es ciclopropilmetilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidroxilo, R<sup>5</sup> es 6-fluoro, y la configuración del enlace en la posición 6 es β, es decir, el compuesto de la siguiente fórmula:

5



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

10 Tabla 2-1

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	-	(sin sustituir)
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	-	(sin sustituir)
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

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	-	4,5,6,7-F
aiilo	OH	OH	-	4-Cl
aiilo	OH	OH	-	5-Cl
aiilo	OH	OH	-	6-Cl
aiilo	OH	OH	-	7-Cl
aiilo	OH	OH	-	5,6-Cl
aiilo	OH	OH	-	4-Me

Tabla 2-2

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	-	5-Me
aiilo	OH	OH	-	6-Me
aiilo	OH	OH	-	7-Me
aiilo	OH	OH	-	5,6-Me
aiilo	OH	OH	-	4-OMe
aiilo	OH	OH	-	5-OMe
aiilo	OH	OH	-	6-OMe
aiilo	OH	OH	-	7-OMe
aiilo	OH	OH	-	5,6-OMe
CPM	H	OH	-	(sin sustituir)
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
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
aiilo	H	OH	-	(sin sustituir)
aiilo	H	OH	-	4-F
aiilo	H	OH	-	5-F
aiilo	H	OH	-	6-F
aiilo	H	OH	-	7-F

Tabla 2-3

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	H	OH	-	5,6-F
aiilo	H	OH	-	4,5,6,7-F
aiilo	H	OH	-	4-Cl
aiilo	H	OH	-	5-Cl
aiilo	H	OH	-	6-Cl
aiilo	H	OH	-	7-Cl
aiilo	H	OH	-	5,6-Cl
aiilo	H	OH	-	4-Me
aiilo	H	OH	-	5-Me
aiilo	H	OH	-	6-Me
aiilo	H	OH	-	7-Me
aiilo	H	OH	-	5,6-Me
aiilo	H	OH	-	4-OMe

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	H	OH	-	5-Ome
aiilo	H	OH	-	6-Ome
aiilo	H	OH	-	7-Ome
aiilo	H	OH	-	5,6-Ome
CPM	OH	OH	OH	(sin sustituir)
CPM	OH	OH	OH	4-F
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

Tabla 2-4

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	OH	6-Ome
CPM	OH	OH	OH	7-Ome
CPM	OH	OH	OH	5,6-Ome
aiilo	OH	OH	OH	(sin sustituir)
aiilo	OH	OH	OH	4-F
aiilo	OH	OH	OH	5-F
aiilo	OH	OH	OH	6-F
aiilo	OH	OH	OH	7-F
aiilo	OH	OH	OH	5,6-F
aiilo	OH	OH	OH	4,5,6,7-F
aiilo	OH	OH	OH	4-Cl
aiilo	OH	OH	OH	5-Cl
aiilo	OH	OH	OH	6-Cl
aiilo	OH	OH	OH	7-Cl
aiilo	OH	OH	OH	5,6-Cl
aiilo	OH	OH	OH	4-Me
aiilo	OH	OH	OH	5-Me
aiilo	OH	OH	OH	6-Me
aiilo	OH	OH	OH	7-Me
aiilo	OH	OH	OH	5,6-Me
aiilo	OH	OH	OH	4-Ome
aiilo	OH	OH	OH	5-Ome
aiilo	OH	OH	OH	6-Ome
aiilo	OH	OH	OH	7-Ome
aiilo	OH	OH	OH	5,6-Ome
CPM	H	OH	OH	(sin sustituir)
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

Tabla 2-5

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
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
aiilo	H	OH	OH	(sin sustituir)
aiilo	H	OH	OH	4-F
aiilo	H	OH	OH	5-F
aiilo	H	OH	OH	6-F
aiilo	H	OH	OH	7-F
aiilo	H	OH	OH	5,6-F
aiilo	H	OH	OH	4,5,6,7-F
aiilo	H	OH	OH	4-Cl
aiilo	H	OH	OH	5-Cl
aiilo	H	OH	OH	6-Cl
aiilo	H	OH	OH	7-Cl
aiilo	H	OH	OH	5,6-Cl
aiilo	H	OH	OH	4-Me
aiilo	H	OH	OH	5-Me
aiilo	H	OH	OH	6-Me
aiilo	H	OH	OH	7-Me
aiilo	H	OH	OH	5,6-Me
aiilo	H	OH	OH	4-OMe
aiilo	H	OH	OH	5-OMe
aiilo	H	OH	OH	6-OMe
aiilo	H	OH	OH	7-OMe
aiilo	H	OH	OH	5,6-OMe
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	(sin sustituir)
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-F
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-F

Tabla 2-6

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-F
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-F
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-F
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4,5,6,7-F
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Cl
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Cl
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Cl
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Cl
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Cl
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Me
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Me
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Me
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Me
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Me
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-OMe
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-OMe
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-OMe
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-OMe
CPM	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-OMe
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	(sin sustituir)
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-F

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-F
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-F
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-F
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-F
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4,5,6,7-F
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Cl
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Cl
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Cl
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Cl
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Cl
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Me
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Me
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Me
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Me
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Me

Tabla 2-7

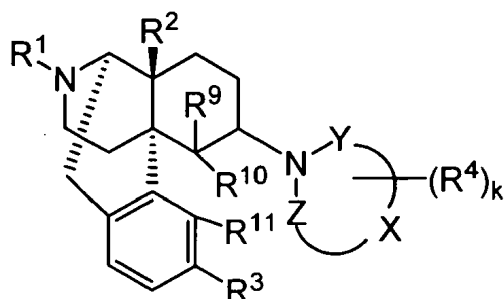
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-OMe
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-OMe
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-OMe
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-OMe
aiilo	OH	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-OMe
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	(sin sustituir)
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4,5,6,7-F
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Cl
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Cl
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Cl
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Cl
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Cl
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Me
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Me
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Me
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Me
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Me
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-OMe
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-OMe
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-OMe
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-OMe
CPM	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-OMe
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	(sin sustituir)
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4,5,6,7-F
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Cl

Tabla 2-8

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Cl
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Cl
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Cl
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Cl
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-Me
aiilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-Me

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-Me
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-Me
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-Me
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	4-OMe
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5-OMe
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	6-OMe
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	7-OMe
alilo	H	OH	CH <sub>2</sub> COOMe	5,6-OMe

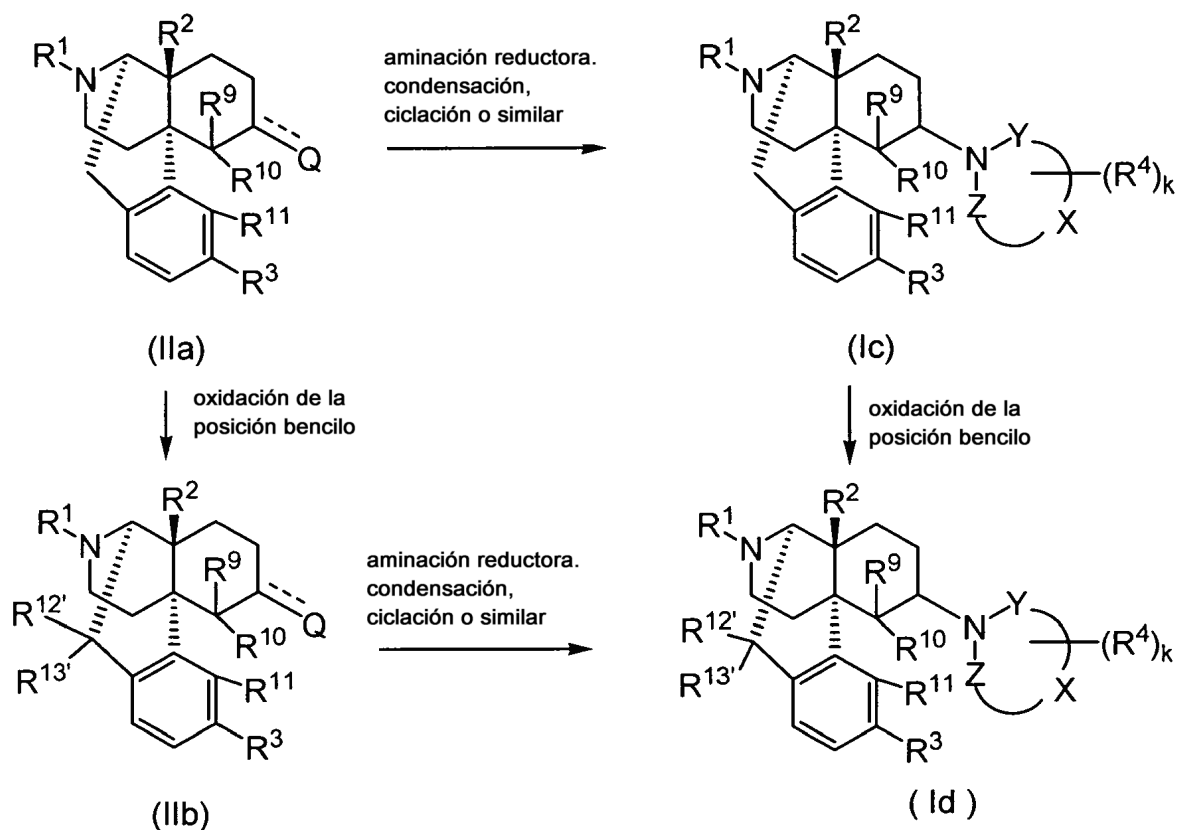
5 Entre los derivados de morfinano que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo por adición de ácido, que se utilizan como ingrediente eficaz del agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención, aquellos en los que tanto R<sup>12</sup> como R<sup>13</sup> son hidrógeno, es decir, los compuestos representados por la fórmula (Ic) (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, k, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos por adición de ácido pueden producirse, concretamente, mediante el método descrito en la Publicación internacional No. WO 04/033457.



(Ic)

10 Entre los derivados de morfinano que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado mediante la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo por adición de ácido, que se utilizan como ingrediente eficaz del agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención, aquellos en los que tanto R<sup>12</sup> como R<sup>13</sup> son R<sup>12'</sup> y R<sup>13'</sup> (en los que R<sup>12'</sup> y R<sup>13'</sup> juntos representan oxo, o R<sup>12'</sup> es hidrógeno y R<sup>13'</sup> es hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), es decir, los compuestos representados por la fórmula (Id) (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, k, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) pueden producirse, tal como se muestra en el esquema 1, oxidando directamente la posición de bencilo del derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (Ic) (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, k, X, Y y Z tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) obtenido mediante el método descrito en la publicación internacional WO 04/033457, o aplicando el método descrito en la publicación internacional No. WO 04/033457 al intermedio representado por la fórmula (IIb) (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>13'</sup> tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, ... Q es oxo o dibencilamino) obtenido oxidando la posición bencilo del derivado de morfinano representado por la fórmula (IIa) (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> tienen los mismos significados que se han descrito 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 a continuación reduciéndolo a un grupo hidroxilo, o introduciendo un grupo hidroxilo y a continuación oxidándolo a un grupo oxo. Dependiendo del tipo del sustituyente, pueden añadirse etapas de protección y desprotección, según se requiera.





### Esquema 1

En la etapa de oxidación, se puede emplear cualquier agente oxidante que se puede utilizar habitualmente para la oxidación de la posición bencilo. Para introducir un grupo hidroxilo, por ejemplo, sales de manganeso (III) tales como acetato de manganeso (III); compuestos de plomo tales como tetraacetato de plomo; peróxidos orgánicos tales como *t*-butilhidro peróxido y peróxido de benzoilo; compuestos de cerio tales como nitrato de amonio cérico (IV) (CAN); y puede utilizarse oxígeno como agente oxidante. Entre estos agentes oxidantes, el nitrato de amonio cérico (IV) es útil porque el compuesto  $\alpha$ -hidroxilo puede obtenerse selectivamente en algunos casos. Utilizando un agente oxidante que contiene un ácido orgánico tal como ácido acético, un grupo alcaniloxi tal como grupo acetoxi puede introducirse eficazmente en algunos casos.

En caso de introducir un grupo oxo se pueden emplear, por ejemplo, permanganatos tales como permanganato potásico; compuestos de manganeso tales como dióxido de manganeso; compuestos de cromo tales como óxido de cromo y cromato sódico; compuestos de selenio tales como dióxido de selenio; peryodatos tales como peryodato sódico; 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 la reacción tales como disolvente de reacción, temperatura de la reacción, tiempo de la reacción, concentración del sustrato, relación equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente oxidante empleado. Por ejemplo, en casos en los que se utiliza 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 un sistema disolvente mixto de acetonitrilo/agua.

En casos en los que un grupo oxo se reduce a un grupo hidroxilo, puede emplearse cualquier agente reductor que se emplea habitualmente en la reducción de compuestos carbonilo, y puede emplearse preferentemente un agente reductor de hidruro tal como borohidruro sódico o hidruro de litio aluminio.

Las condiciones de la reacción tales como disolvente de la reacción, temperatura de la reacción, tiempo de la reacción, concentración del sustrato, relación equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente reductor empleado. Por ejemplo, en casos en los que se utiliza borohidruro sódico, el compuesto deseado puede obtenerse con un elevado rendimiento llevando a cabo la reacción en un disolvente alcohólico tal como metanol a temperatura ambiente. En casos en los que el grupo hidroxilo se forma

mediante la etapa de reducción del grupo oxo, el isómero  $\beta$  puede obtenerse selectivamente en algunos casos, en oposición a los casos donde el grupo hidroxilo se forma directamente.

5 En casos en los que un grupo hidroxilo se oxida a un grupo oxo, puede emplearse cualquier agente oxidante que se emplea habitualmente en la oxidación de un compuesto hidroxilo, y pueden emplearse, preferentemente, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), dióxido de manganeso, DMSO/cloruro de oxalilo y productos de oxidación de peryodato.

10 Las condiciones de la reacción tales como disolvente de la reacción, temperatura de la reacción, tiempo de la reacción, concentración del sustrato, relación equivalente de los reactivos y similares pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo del agente oxidante empleado. Por ejemplo, en casos en los que se utiliza DMSO/cloruro de oxalilo, el compuesto deseado puede obtenerse con un elevado rendimiento llevando a cabo la reacción en un disolvente halógeno tal como diclorometano a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ .

15 La conversión del compuesto hidroxilo en el compuesto alcoxi o compuesto alcanoloxi puede conseguirse en las condiciones de eterificación o acilación habituales. La conversión del compuesto en una sal puede conseguirse mezclando el compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable en agua o en diferentes disolventes orgánicos, y llevando a cabo concentraciones a sequedad, reprecipitación, recristalización o similares.

20 El hecho de que los derivados de morfinano que tienen el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo por adición de ácido son eficaces para trastornos funcionales digestivos puede confirmarse mostrando acción inhibitoria contra la capacidad de transporte del intestino grueso, capacidad que ha sido incrementada aplicando estrés por inmovilización. La acción inhibitoria contra la capacidad de transporte incrementada del intestino grueso puede confirmarse mediante un método dado a conocer (Miyata K y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 261, 297-303, 1992 o Kobayashi S y otros, Jpn. J. Pharmacol., 86, 281-8, 2001.), pero el método no está limitado a esto.

30 Dado que el agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención muestra acción inhibitoria contra la capacidad de transporte de intestino grueso incrementada aplicando estrés por inmovilización, puede utilizarse para el alivio de diversos síntomas tales como defecación anormal, dolor abdominal, sensación de distensión abdominal, incomodidad abdominal, anorexia, borborismo, vómitos, eructos, pirosis y similares en trastornos funcionales digestivos, particularmente, síndrome del colon irritable. El agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención puede ser administrado a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bóvido, oveja, mono y ser humano).

35 Cuando se administra el agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención, el compuesto puede administrarse solo, o puede administrarse en combinación con una o más sustancias que se utilizan para terapia o profilaxis de la enfermedad y/o para aliviar o inhibir el síntoma o síntomas. Los ejemplos de dichas sustancias incluyen antilatulentos tales como bifidobacterias, *Lactobacillus casei*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus* resistente a lactomina y levadura seca; polímeros de alto peso molecular tales como policarbofil de calcio; fármacos anticolinérgicos (fármacos parasimpáticos) tales como sulfato de atropina, bromhidrato de escopolamina, butilbromuro de escopolamina, metilsulfato de N-metilescopolamina, metilbromuro de anisotropina (bromuro de metilactropina), clorhidrato de papaverina, yoduro de oxapio, bromuro de valetamato, clorhidrato de piperidolato, extracto de escopolia, bromuro de butropio, trepibutona, cloruro de trospio, etomidolona, bromuro de timentidina, bromuro de tiquizio, bromuro de prifinio, etilbromuro de pipetanato, yoduro de tiemonio, bromuro de metilbenactico, bromuro de propantelina, clorhidrato de dicitroverina (clorhidrato de dicitromina), flopropiona, clorhidrato de trihexifenidilo, biperideno, profenamina, clorhidrato de piroheptina, clorhidrato de metixeno, clorhidrato de mazaticol, clorhidrato de propiverina, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tolterodina, succinato de solifenacina, bromhidrato de darifenacina y KRP-197; reguladores de enteroquinesis tales como maleato de trimebutina, metoclopramida, domperidona, clorhidrato de itoprida y citrato de mosaprida; catárticos tales como óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio, citrato de magnesio, sal carlsbad artificial, carmelosa sódica, aceite de ricino, bisacodilo, picosulfato sódico, fenovalina, extracto de senna y sennosida; antidiarreicos tales como clorhidrato de loperamida, subnitrito de bismuto, tannato de albúmina, cloruro de berberina, sulfato de berberina, tannato de berberina y silicato de aluminio natural; remedios para el síndrome del colon irritable tales como policarbofil cálcico, bromuro de mepenzolato y mallotus; carminativos tales como dimetilpolisiloxano; antidepresivos tales como clorhidrato de nortriptilina, amoxapina, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de imipramina, maleato de trimipramina, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de lofepramina, clorhidrato de dosulepina, clorhidrato de trazodona, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de milnacipran, clorhidrato de mianserina, maleato de setiptilina y sulpirida; fármacos ansiolíticos tales como etizolam, clonazepam, flutazolam, bromazepam, mexazolam, diazepam, clonazepam, clordiazepóxido, clorazepato dipotásico, medazepam, oxazolam, flutoprazepam, loflazepato de etilo, prazepam, citrato de tandospirona e hidroxicina; reguladores autónomos tales como tofisopam y similares. Debe observarse, sin embargo, que estos ejemplos están incluidos simplemente con fines de ilustración y no debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención.

65

Cuando se utiliza clínicamente el agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención, el fármaco puede ser la base libre o una propia sal de la misma, o el fármaco puede estar en forma de una mezcla con uno o más aditivos tales como vehículos, estabilizantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes solubilizantes, emulsionantes, diluyentes y agentes isotónicos. El fármaco puede prepararse mediante un método habitual utilizando apropiadamente el portador o portadores para productos farmacéuticos. Los 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 soluciones para inyección, supositorios y líquidos; y para administración tópica tales como pomadas, cremas y parches. Estas composiciones pueden prepararse mediante los métodos empleados habitualmente.

El agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos según la presente invención preferentemente contiene el ingrediente eficaz descrito anteriormente en un contenido del 0,00001 al 90% en peso, más preferentemente del 0,0001 al 70% en peso. La dosis de administración se selecciona apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad, el peso corporal, el método de administración y similares y puede ser, en el caso de solución para inyección, de 0,1 µg a 1 g al día por adulto y, en el caso de una formulación para administración oral, de 1 µg a 10 g al día por adulto, dosis que puede administrarse de una vez o de forma dividida en varias veces.

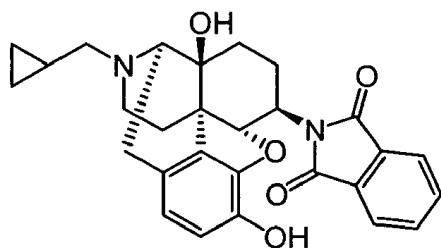
El derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido puede utilizarse como agente terapéutico o profiláctico para trastornos funcionales digestivos. El derivado de morfinano que tiene el sustituyente cíclico que contiene nitrógeno, representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido puede utilizarse para un método para terapia o profilaxis de un trastorno funcional digestivo, que comprende administrar una cantidad eficaz del derivado de morfinano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido a un paciente.

### Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en referencia concretamente a los ejemplos de referencia y los ejemplos.

#### Ejemplo de referencia 1

Síntesis de *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida (compuesto 1)



#### Compuesto 1

En 7 ml de DMF, se disolvieron 150 mg (0,44 mmol) de 6β-naltrexamina, y se añadieron 71 mg (0,48 mmol) de anhídrido ftálico y 0,92 ml (0,66 mmol) de trietilamina, seguido por agitación de la mezcla resultante a 140°C durante 4 horas.

La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la mezcla de reacción, seguido por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y con solución saturada de cloruro sódico. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 1 del subtítulo (120 mg, Rendimiento: 58%).

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7,8-7,9 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,0-4,1 (1H, m), 3,11 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,05 (1H, d, J = 18,8 Hz), 2,6-2,9 (3H, m), 2,3-2,4 (3H, m), 2,15 (1H, dt, J = 12,0, 3,5 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)

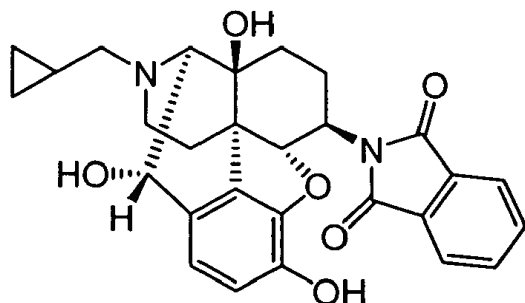
IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3320, 1769, 1708, 1626, 1504, 1466, 1428, 1379, 1323, 1271, 1240, 1190, 1173, 1075

Masa (EI): 472 (M<sup>+</sup>)

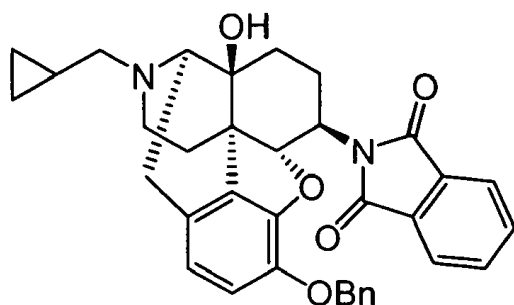
Ejemplo de referencia 2

- 5 Síntesis de *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,10 $\alpha$ ,14-trihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 2)



Compuesto 2

<Etapa 1>



Compuesto 3

10

En 135 ml de DMF, se disolvieron 8,00 g (16,93 mmol) de la *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 1) obtenida en el ejemplo de referencia 1, y se le añadieron 5,15 g (37,26 mmol) de carbonato potásico, seguido por agitación de la mezcla para obtener una suspensión. A continuación, se añadieron 3,19 g (18,65 mmol) de bromuro de bencilo, y la mezcla se agitó a 40°C durante 19 horas. A continuación, se añadieron 1,15 g (6,72 mmol) adicionales de bromuro de bencilo, y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas.

15

La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se le añadió agua destilada, seguida por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. Se añadieron tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 0,1 N a la capa orgánica, para extraer de este modo la capa orgánica. Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la capa acuosa obtenida para ajustar el pH de la capa acuosa a 8, y la mezcla resultante se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para obtener un producto impuro.

20

El producto impuro obtenido se sometió a lavado en suspensión con metanol para obtener 8,11 g (Rendimiento: 85%) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 3).

25

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0,13 (2H, m), 0,54 (2H, m), 0,86 (1H, m), 1,46-1,59 (3H, m), 1,71 (1H, m), 2,12 (1H, dt, J = 4,0, 12,0 Hz), 2,33-2,39 (3H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,79 (1H, dc, J = 2,4, 13,2 Hz), 3,06 (1H, d, J = 18,4 Hz), 3,11 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (1H, ddd, J = 4,8, 8,4, 13,2 Hz), 5,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,19 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,70-7,73 (2H, m), 7,82-7,85 (2H, m).

30

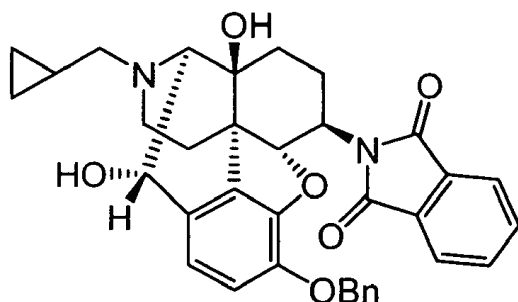
IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3434, 2928, 1773, 1712, 1612, 1500, 1453, 1377, 1333, 1281, 1241, 1190, 1172, 1148, 1108, 1089, 1059, 1042, 1017

35

Masa (ESI): 563 (M+1)<sup>+</sup>

&lt;Etapa 2&gt;

**Compuesto<sub>4</sub>**

- 5 En 600 ml de acetonitrilo y 32,5 ml de agua destilada, se suspendieron 6,50 g (11,55 mmol) de la *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 3), y se añadieron 25,01 g (45,62 mmol) de nitrato de amonio cérico (IV), seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas.
- 10 Se añadieron bicarbonato sódico sólido y Celite a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, seguido por filtración de la mezcla. Al filtrado, se le añadieron acetato de etilo, Celite y solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, y la mezcla resultante se agitó, seguido por separación de los componentes sólidos con el Celite por filtración. El filtrado obtenido se separó, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,72 g (4,71 mmol, Rendimiento: 41%) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-10 $\alpha$ ,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 4).

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 0,13 (1H, m), 0,20 (1H, m), 0,58 (2H, m), 0,92 (1H, m), 1,47-1,52 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,02 (1H, dt, J = 4,0, 12,4 Hz), 2,36 (1H, dt, J = 5,2, 12,4 Hz), 2,52 (2H, dc, J = 6,4, 12,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 5,2, 12,0 Hz), 2,78 (1H, dc, J = 4,8, 12,8 Hz), 3,16 (1H, s), 4,17 (1H, ddd, 4,8, 8,4, 13,2 Hz), 4,99-5,00 (2H, m), 5,14 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,22 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,70-7,73 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m).

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

- 3402, 2928, 1770, 1710, 1632, 1611, 1499, 1377, 1335, 1279, 1192, 1170, 1095, 1060, 1043, 1027  
Masa (ESI): 579 (M+1)<sup>+</sup>

&lt;Etapa 3&gt;

- 30 En 90 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 2,72 g (4,71 mmol) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-10 $\alpha$ ,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 4) obtenida en la etapa 2, y se le añadieron 1,36 g de Pd-C al 10% (50% húmedo), seguido por agitación de la mezcla resultante para obtener una suspensión. A continuación se añadieron 18 ml de ácido fórmico (solución acuosa al 88%) gota a gota a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a de 22 a 26°C durante 15 horas.

- 35 La solución de reacción se filtró para eliminar el Pd-C, y a continuación se concentró. Al residuo obtenido, se le añadieron tetrahidrofurano, metanol, cloroformo y solución de bicarbonato sódico acuosa saturada para conseguir neutralización y extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,31 g (2,68 mmol, Rendimiento: 57%) del compuesto 2 del subtítulo.

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD=7/3)

- 0,16 (1H, m), 0,23 (1H, m), 0,58 (2H, m), 0,95 (1H, m), 1,48-1,52 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,96 (1H, dt, J = 3,0, 14,0 Hz), 2,07 (1H, dt, J = 4,0, 12,5 Hz), 2,32 (1H, dt, J = 5,5, 12,5 Hz), 2,44 (1H, dd, J = 6,5, 12,5 Hz), 2,62-2,74 (3H, m), 3,10 (1H, s), 4,12 (1H, ddd, J = 4,5, 8,0, 13,0 Hz), 4,98 (1H, s), 5,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,78 (2H, m), 7,84-7,87 (2H, m).

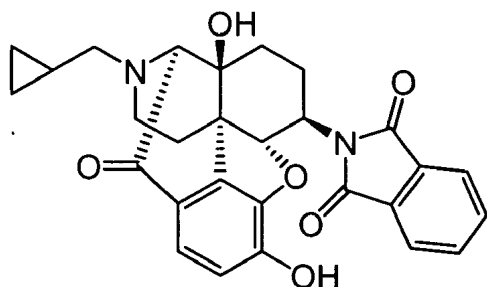
IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

- 3392, 2945, 1768, 1697, 1624, 1503, 1465, 1397, 1375, 1306, 1244, 1189, 1165, 1090, 1061, 1025  
Masa (ESI): 489(M+1)<sup>+</sup>

50

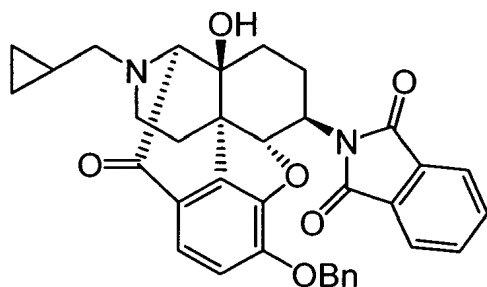
## Ejemplo de referencia 3

Síntesis de *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-10-oxo-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 5)

Compuesto 5

5

<Etapa 1>

Compuesto 6

En 50 ml de acetona, se disolvieron 1,51 g (2,67 mmol) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 3) obtenida en la etapa 1 del ejemplo de referencia 2, y se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N, seguido por refrigeración de la mezcla resultante en hielo. En otro recipiente, se disolvieron 274 mg (2,74 mmol) de óxido de cromo (VI) en 15 ml de ácido clorhídrico 9 N, y la solución resultante se añadió a la solución de reacción descrita anteriormente, seguido por agitación de la mezcla resultante a 3°C durante 48 horas.

Se añadió alcohol isopropílico a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la mezcla para ajustar el pH de la capa acuosa a 8, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 435 mg (0,74 mmol, Rendimiento: 28%) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-10-oxo-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 6).

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0,09 (1H, m), 0,33 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,93 (1H, m), 1,50-1,66 (2H, m), 1,79 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,54 (1H, dt, J = 6,0, 13,2 Hz), 2,63-2,67 (2H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,28 (1H, s), 4,16 (1H, ddd, J = 4,8, 8,4, 12,8 Hz), 5,24 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,30 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,44 (6H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 7,85-7,87 (2H, m).

Masa (ESI): 587 (M+1)<sup>+</sup>

<Etapa 2>

En 20 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 400 mg (0,68 mmol) de *N*-(3-benciloxi-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-10-oxo-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 6) obtenida en la etapa 1, y se le añadieron 398 mg de Pd-C al 10% (50% húmedo), seguido por agitación de la mezcla resultante para obtener una suspensión. A continuación, se añadieron 427 mg de ácido fórmico (solución acuosa al 88%) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 9,5 horas.

La solución de reacción se filtró para eliminar el Pd-C. Al filtrado, se le añadieron cloroformo y solución de bicarbonato sódico acuosa saturada para ajustar el pH de la capa acuosa a 8, y a continuación se llevó a cabo la

extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el residuo concentrado obtenido se sometió a lavado en suspensión con acetato de etilo para obtener 130 mg (0,27 mmol, Rendimiento aislado: 39%) del compuesto 5 del subtítulo.

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0,12 (1H, m), 0,33 (1H, m), 0,54 (2H, m), 0,93 (1H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,63 (1H, m), 1,80 (1H, m), 2,17 (1H, dt, J = 4,4, 12,4 Hz), 2,24 (1H, dd, J = 7,2, 13,2 Hz), 2,54 (1H, dt, J = 5,6, 12,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 7,2, 13,2 Hz), 2,75-2,90 (2H, m), 3,28 (1H, s), 4,07 (1H, m), 5,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71-7,75 (2H, m), 7,83-7,87 (2H, m).

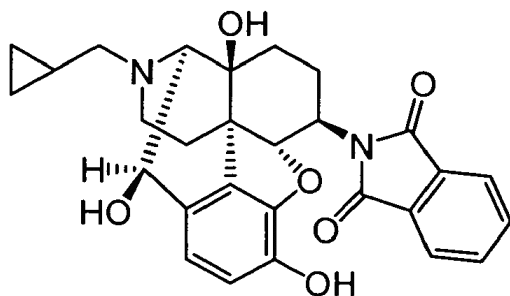
IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3278, 2928, 2831, 1769, 1712, 1616, 1467, 1378, 1331, 1285, 1234, 1192, 1168, 1092, 1016

Masa (ESI): 486(M+1)<sup>+</sup>

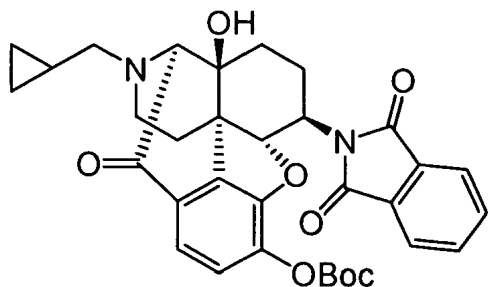
#### 15 Ejemplo de referencia 4

Síntesis de *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,10 $\beta$ ,14-trihidroximorfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 7)



**Compuesto 7**

20 <Etapa 1>



**Compuesto 8**

En 10 ml de cloroformo, se disolvieron 210 mg (0,43 mmol) de *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-10-oxo-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 5) obtenida mediante el método del ejemplo de referencia 3, y se le añadieron 100 mg (0,46 mmol) de di-*t*-butildicarbonato y 5 mg (0,04 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, seguida por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas.

La solución de reacción se concentró a sequedad, y el producto resultante se purificó a continuación por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 152 mg (0,26 mmol, Rendimiento: 60%) de *N*-(3-*t*-butoxicarboniloxy-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-10-oxo-morfinan-6 $\beta$ -il)-ftalimida (compuesto 8).

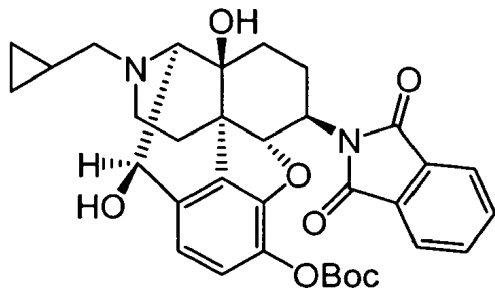
<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0,11 (1H, m), 0,35 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,92 (1H, m), 1,46-1,57 (11H, m), 1,66 (1H, dd, J = 3,2, 12,8 Hz), 1,80 (1H, m), 2,15 (1H, dt, J = 4,4, 12,4 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 7,2, 12,8 Hz), 2,57 (1H, dt, J = 5,6, 12,8 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 6,4, 12,8 Hz), 2,74 (1H, dc, J = 2,4, 13,6 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 4,8, 12,4 Hz), 3,31 (1H, s), 4,07 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71-7,75 (2H, m), 7,82-7,88 (2H, m).

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3375, 2974, 1777, 1712, 1681, 1620, 1383  
Masa (ESI): 587 (M+1)<sup>+</sup>

<Etapa 2>



### Compuesto 9

5

En 10 ml de tetrahidrofurano, se disolvieron 113 mg (0,19 mmol) de *N*-(3-t-butoxycarbonyloxi-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-14-hidroxi-10-oxo-morfinan-6β-il)-ftalimida (compuesto 8) obtenida en la etapa 1, y el recipiente de reacción se enfrió en un baño de hielo. A 0°C, se añadieron 4,0 mg (0,10 mmol) de borohidruro sódico a la solución de reacción. Después de que finalizó la adición, el recipiente de reacción se sacó del baño de hielo y la temperatura de la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 26 horas.

Se añadieron acetato de etilo, agua destilada y solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la solución de reacción para llevar a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua destilada, y a continuación la mezcla resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 53 mg (0,09, Rendimiento: 47%) de *N*-(3-t-butoxycarbonyloxi-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-10β, 14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida (compuesto 9).

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
0,16 (2H, m), 0,53 (2H, m), 0,90 (1H, m), 1,41-1,51 (12H, m), 1,74 (1H, m), 2,38 (1H, dt, J=5,2, 12,4 Hz), 2,55 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,78-2,89 (2H, m), 3,00 (1H, dd, J = 6,4, 13,2 Hz), 3,21 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,09 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,72 (2H, m), 7,81-7,84 (2H, m).  
Masa (ESI): 589 (M+1)<sup>+</sup>

25

<Etapa 3>

En 4 ml de cloroformo, se disolvieron 50 mg (0,07 mmol) de *N*-(3-t-butoxycarbonyloxi-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-10β,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-ftalimida (compuesto 9) obtenida en la etapa 2, y se le añadió 1 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas.

Se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la solución de reacción para ajustar el pH de la capa acuosa a 8, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice preparativa para obtener 13 mg (0,03 mmol, Rendimiento: 32%) del compuesto del subtítulo 7.

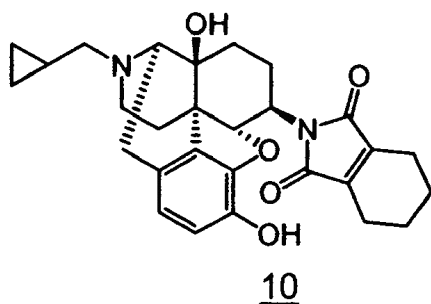
<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
0,16 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,91 (1H, m), 1,41-1,48 (3H, m), 1,74 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,76-2,90 (3H, m), 3,00 (1H, dd, J = 6,0, 13,2 Hz), 3,19 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,71-7,73 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m).  
Masa (ESI): 489 (M+1)<sup>+</sup>

45

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de sal del ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6β-il)-3,4,5,6-tetrahidroftalimida tartárico (compuesto 10)





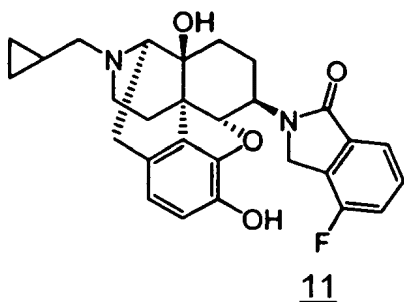
• ácido tartárico

El compuesto del subtítulo 10 se obtuvo mediante el método descrito en el ejemplo 77 de la Publicación Internacional WO 04/033457.

5  $^1\text{H-RMN}$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 0,12 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,84 (1H, m), 1,43 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,76 (4H, br), 2,12 (3H, td,  $J = 12,0, 3,6$  Hz),  
 2,26-2,38 (7H, m), 2,63 (3H, m), 3,03 (1H, d,  $J = 18,4$  Hz), 3,08 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 3,83 (1H, ddd,  $J = 13,2, 8,4, 3,6$   
 10 Hz), 5,05 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,60 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz) (forma libre)  
 Masa (ESI): 477 ( $\text{M}^+ + 1$ )

Ejemplo de referencia 6

15 Síntesis de sal del ácido 2-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-4-fluoro-2,3-dihidro-isoindol-1-ona-metanosulfónico (compuesto 11)



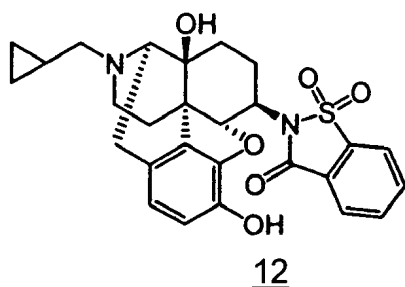
• ácido metanosulfónico

El compuesto del subtítulo 11 se obtuvo mediante el método descrito en Ejemplo 81 de la Publicación Internacional WO 04/033457.

20  $^1\text{H-RMN}$  (ppm) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 0,14 (2H, m), 0,54 (2H, m), 0,85 (1H, m), 1,47-1,73 (4H, m), 2,13-2,29 (4H, m), 2,38 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 2,59-2,67  
 (2H, m), 3,05 (1H, d,  $J = 18,9$  Hz), 3,10 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz), 4,25 (1H, ddd,  $J = 13,5, 8,1, 4,8$  Hz), 4,53 (3H, m), 4,68  
 25 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,76 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,22 (1H, t,  $J = 8,7$  Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 7,64  
 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz) (forma libre)  
 Masa (ESI): 477 ( $\text{M}^+ + 1$ )

Ejemplo de referencia 7

30 Síntesis de sal del ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-*O*-sulfonbencimida tartárico (compuesto 12)



• ácido tartárico

El compuesto 12 del subtítulo se obtuvo mediante el método descrito en el ejemplo 108 de la Publicación Internacional WO 04/033457.

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

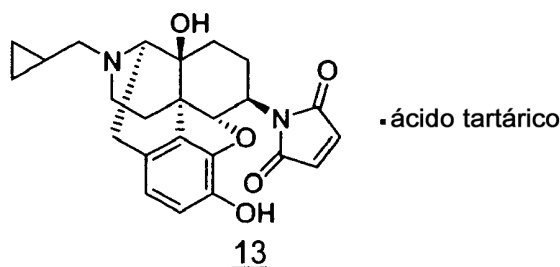
5 8,06-8,08 (m, 1H), 7,82-7,97 (m, 3H), 6,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,28 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,92 (ddd, 1H, J = 3,9, 8,3, 13,1 Hz), 3,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,06 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,46-1,76 (m, 4H), 0,82-0,88 (m, 1H), 0,52-0,57 (m, 2H), 0,12-0,15 (m, 2H) (forma libre)

Masa (ESI): 509 (M<sup>+</sup>+1)

10

#### Ejemplo de referencia 8

Síntesis de sal del ácido *N*-(17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6 $\beta$ -il)-maleimida-tartárico (compuesto 13)



15

En DMF (30 ml), se disolvieron 800 mg (2,34 mmol) de 6 $\beta$ -naltrexamina, y se le añadieron 252 mg (2,57 mmol) de anhídrido maleico y 0,48 ml (3,50 mmol) de trietilamina, seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora y media. Seguidamente, se añadieron 0,53 ml (8,18 mmol) de ácido metanosulfónico y la mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas.

20

La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió solución de bicarbonato sódico acuosa saturada a la mezcla de reacción, seguida por extracción de la mezcla resultante con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y con solución saturada de cloruro sódico. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un producto impuro. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 141 mg (Rendimiento: 14%) de forma libre del compuesto del subtítulo 13. Este producto se convirtió en sal del ácido tartárico para obtener el compuesto del subtítulo 13.

25

<sup>1</sup>H-RMN (ppm) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
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)

30

Masa (ESI): 423 (M+1)

35

#### Ejemplo 1

##### Efecto para modelos de defecación en rata inducidos por estrés por inmovilización

40 Se administró por vía subcutánea un disolvente o el compuesto 1, y 15 minutos más tarde, comenzó la aplicación de estrés por inmovilización. El número de heces en el plazo de 60 minutos desde el comienzo de la aplicación del estrés se contó y el efecto se evaluó (un grupo estaba constituido por 6 ratas). Las ratas en un grupo de control al que no se le aplicó estrés por inmovilización simplemente se trasladaron a una nueva jaula de plástico.

45 En el grupo al que se le administró solución de xilitol al 5% p/v que contenía ácido cítrico al 0,1% p/v usando como disolvente solo, las ratas a las que no se les aplicó el estrés por inmovilización defecaban 1,0 heces de promedio en el plazo de los 60 minutos, mientras que las ratas a las que se les aplicó el estrés por inmovilización defecaban 6,5 heces de promedio, de modo que se observó el incremento del número de heces causado por el estrés.

50 En contraste, en el grupo al que se le administró el compuesto 1 (0,15 mg/kg) y se le aplicó el estrés por inmovilización, el número de heces era de 1,0 de promedio, y se observó actividad estadísticamente significativa para reducir el número de heces con respecto al grupo al que se le administró disolvente solo, de modo que se demostró que el compuesto 1 es eficaz para trastornos funcionales digestivos.

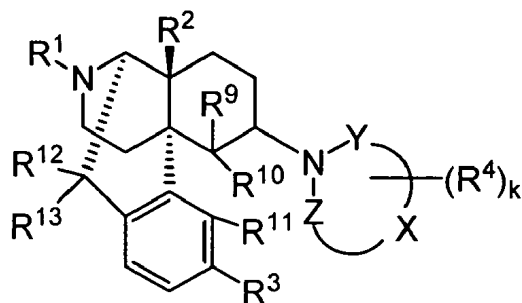
Ejemplo 2

5 Los compuestos 10, 11, 12 y 13 se evaluaron de la misma manera que en el ejemplo 1. En el grupo al que se le administró solución de xilitol al 5% p/v que contenía ácido cítrico al 0,1% p/v como disolvente solo, las ratas a las que se les aplicó el estrés por inmovilización defecaban 7,5 heces de promedio en el plazo de los 60 minutos. El número de heces se redujo a 0,3 de promedio cuando se administraban 0,3 mg/kg de compuesto 10, se redujo a 4,2 de promedio cuando se administraba 1 mg/kg de compuesto 11, se redujo a 3,7 de promedio cuando se administraban 0,3 mg/kg de compuesto 12, y se redujo a 4,1 de promedio cuando se administraban 10 mg/kg de compuesto 13. Se observó actividad significativa para reducir el número de heces con todas estas sustancias de ensayo con respecto al grupo al que se le administró el disolvente, de modo que se demostró que estos compuestos son eficaces para trastornos funcionales digestivos.

10

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su utilización en el tratamiento de síndrome del colon irritable diarreico que comprende, como ingrediente eficaz, un derivado de morfinano que tiene un sustituyente cíclico que contiene nitrógeno de la fórmula (I):



(I)

en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, furanilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5), tienilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5) o piridilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, aralquiloxi C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub> o alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

Y y Z representan independientemente enlace de valencia o -C(=O)-;

-X- representa alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquilenilo o alquinileno (uno o más de los átomos de carbono en su interior puede ser sustituido por un átomo átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre) que constituye una parte de la estructura del anillo;

k es un número entero de 0 a 8;

R<sup>4</sup> es o son un sustituyente o sustituyentes en número de k en el anillo que contiene nitrógeno, que representa o representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, aralquilideno C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, isotiocianato,

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>, o entre los R<sup>4</sup> en número de k, dos R<sup>4</sup> enlazados al mismo átomo de carbono o al mismo átomo de azufre juntos representan un

átomo de oxígeno para formar carbonilo o sulfóxido, o dos R<sup>4</sup> enlazados al mismo átomo de carbono juntos representan un átomo de azufre para formar tiocarbonilo, o cuatro R<sup>4</sup> enlazados al mismo átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona, o entre los R<sup>4</sup> en número de k, dos R<sup>4</sup> enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos

mencionados anteriormente desde benzo hasta ciclohepteno sin sustituir o sustituido por 1 o más R<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> representa o representan independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, isotiocianato, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OC(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O<sub>2</sub>)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>;

p es un número entero de 0 a 5;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> (en el que p y R<sup>6</sup> representan los mismos significados que se han descrito anteriormente);

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados para formar -O-, -S- o -CH<sub>2</sub>-, o R<sup>10</sup> es hidrógeno y R<sup>11</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> juntos representan oxo, o R<sup>12</sup> es hidrógeno y R<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y la fórmula (I) incluye isómeros (+), (-) y (±)]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por adición de ácido.

2. Compuesto para su utilización, según la reivindicación 1, en el que Y en dicha fórmula (I) es -C(=O)-.

3. Compuesto para su utilización, según la reivindicación 2, en el que en dicha fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

Z es enlace de valencia;

(1) X es propenileno (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), k es 2, o

(2) X es -S-CH=CH-, k es 6, y cuatro R<sup>4</sup> enlazados a dicho átomo de azufre juntos representan dos átomos de oxígeno para formar sulfona; y

dos R<sup>4</sup> enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido por 1 o más sustituyentes R<sup>5</sup>.

4. Compuesto para su utilización, según la reivindicación 1, en el que tanto Y como Z son -(C=O)-.

5  
5. Compuesto para su utilización, según la reivindicación 4, en el que en dicha fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> o alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; k es un número entero de 2 a 8; y dos R<sup>4</sup> enlazados a átomos de carbono adyacentes, respectivamente, juntos forman benzo, pirido, nafto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano o ciclohepteno, estando cada uno de los grupos mencionados anteriormente desde benzo hasta ciclohepteno sin sustituir o sustituido por 1 o más R<sup>5</sup>.

10  
15  
20  
6. Compuesto para su utilización, según la reivindicación 4, en el que en dicha fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno, hidroxilo, metoxilo o acetoxilo; -X- es vinileno; k es 2; dos R<sup>4</sup> juntos forman benzo o ciclohexeno, benzo o ciclohexeno que está sin sustituir o sustituido por de 1 a 4 R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> es o son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, etilo, propilo, bencilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, fenoxilo, acetoxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamóilo, dimetilsulfamóilo, dimetilcarbamoíilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, amino, acetamino, acetaminometilo o metanosulfonamida; R<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están enlazados para formar -O-; y tanto R<sup>12</sup> como R<sup>13</sup> son hidrógeno.