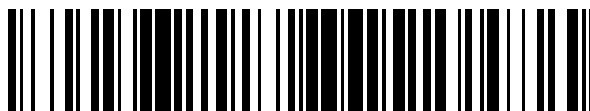


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 990**

51 Int. Cl.:

C07H 15/24 (2006.01)
C07H 17/04 (2006.01)
C07H 17/00 (2006.01)
C07H 7/06 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09801748 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2376512**

54 Título: **Derivados de morfina-6-glucurónido, proceso para su preparación y su uso en terapia**

30 Prioridad:

10.12.2008 FR 0806949

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

17.06.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DLUBALA, ALAIN;
RIPOCHE, ISABELLE y
TRECANT, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 468 990 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).

DESCRIPCION

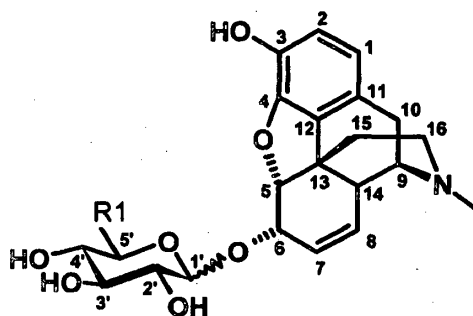
Derivados de morfina-6-glucurónido, proceso para su preparación y su uso en terapia

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a derivados de morfina-6-glucurónido, a su preparación y a su utilización para el tratamiento y prevención del dolor.

Los derivados de morfina-6-glucurónido y los derivados de morfina-6-glucuronamida se describen en las solicitudes de patente WO 98/46618 y FR 2 864 082 como analgésicos.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



(I)

10 en la que:

R1 es un grupo heteroaromático de 5 eslabones opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, oxo, haloalquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), arilalquilo(C₁-C₄) y arilo, estando dicho grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxilo y alquilo(C₁-C₄), en forma de base o de sal de adición a un ácido así como en forma de hidrato o de solvato.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétrico. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden un carbono anomérico. Pueden existir en forma de anómeros α o β. Los anómeros α, β y su mezcla forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, si bien las sales de otros ácidos útiles por ejemplo para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- 30
- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
 - un grupo alquilo (C₁-C₄): un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo;
 - un grupo haloalquilo(C₁-C₄): un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno, tal como se ha definido anteriormente; como ejemplos de grupos haloalquilo(C₁-C₄) se pueden citar en particular los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, cloroetilo, dicloroetilo y tricloroetilo;
 - un grupo hidroxilo: un grupo -OH;
- 35

- un grupo oxo: grupo =O
- un grupo alquiloxi(C₁-C₄): un grupo -O-alquilo(C₁-C₄) donde el grupo alquilo(C₁-C₄) es tal como se ha definido anteriormente; como ejemplos se pueden citar los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi;
- 5 • un grupo haloalquilo(C₁-C₄): un grupo alquilo(C₁-C₆) en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno, tal como se ha definido anteriormente; como ejemplos, se pueden citar los grupos OCF₃, OCHF₂, OCCl₃;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico, sustituido o no sustituido, que comprende de 5 a 14 átomos de carbono; como ejemplos de grupos arilo no sustituidos se pueden citar los grupos fenilo y naftilo; como ejemplos de grupos arilo sustituidos se pueden citar los grupos alquilo(C₁-C₄)-fenilo, tales como los grupos metoxifenilo, etoxifenilo, propoxifenilo y butoxifenilo;
- 10 • un grupo aril-alquilo(C₁-C₄): un grupo alquilo del que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un grupo arilo; como ejemplos, se puede citar el grupo bencilo;
- un grupo heterocíclico heteroaromático de 5 eslabones: un grupo aromático cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que comprende uno o varios heteroátomos, tales como el nitrógeno, el oxígeno o el azufre; como ejemplos de grupos heterocíclicos heteroaromáticos de 5 eslabones se pueden citar los grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo.
- 15

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos presenta una o varias de las características siguientes:

- 20 • el grupo heterocíclico heteroaromático se elige entre los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol y tiadiazol, y
- cuando el grupo heterocíclico heteroaromático se sustituye con uno o varios grupos, dicho grupo se elige entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo, metoxifenilo, etoxifenilo, propoxifenilo y butoxifenilo.
- 25

Entre los compuestos mencionados anteriormente se pueden citar en particular los compuestos de fórmula (I) para los que:

- el grupo heterocíclico heteroaromático se elige entre los grupos tetrazol, triazol, en particular 1,2,4-triazol, y oxadiazol, en particular 1,3,4-oxadiazol, y
- 30 • cuando el grupo heterocíclico heteroaromático se sustituye con al menos un grupo, dicho grupo se elige entre los grupos metilo, trifluoroetilo y p-metoxifenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- α / β -D-xilopiranosido (1/1),
- 35 • morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β -D-xilopiranosido
- morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α / β -D-xilopiranosido (2/3)
- morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido
- morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -D-xilopiranosido y
- morfín-6-il 5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]- β -D-xilopiranosido.

40 PROCEDIMIENTO DE PREPARACION

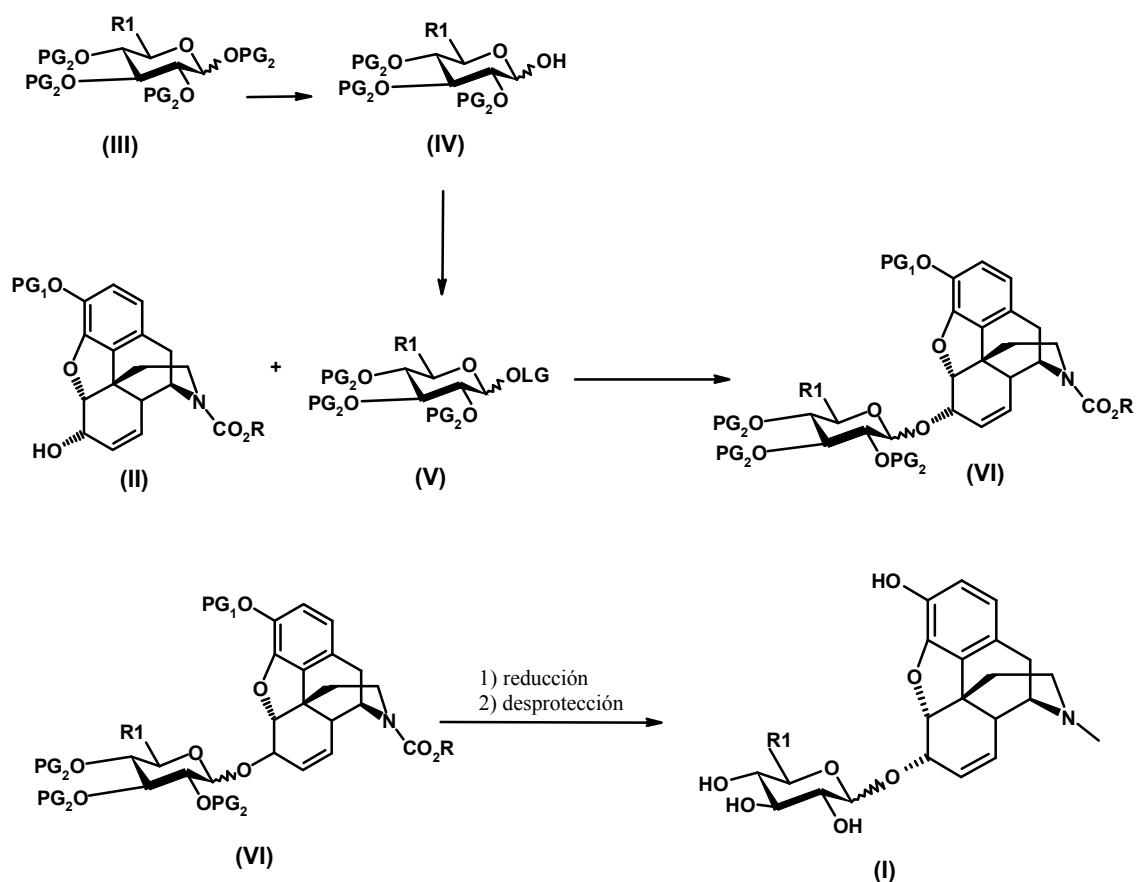
En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en «Protective Groups in Organic Synthesis», Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

- 45 En lo que sigue, se entiende por grupo saliente LG un grupo que se puede separar fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así

reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se dan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

- 5 De acuerdo con la invención, se pueden preparar compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con el procedimiento que sigue ilustrado por el esquema 1.

Esquema 1



- 10 En una primera etapa, un compuesto de fórmula general (II), en la que PG₁ representa un grupo protector tal como un grupo pivaloilo y R representa un grupo alquilo (C₁-C₄), por ejemplo un metilo o un etilo, se puede unir a un compuesto de fórmula general (V) en la que R1 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), PG₂ es un grupo protector tal como un grupo benzoilo y LG es un grupo activador tal como un grupo tricloroacetimidato -CNHCCl₃, para obtener un compuesto de fórmula general (VI).

- 15 La reacción de copulación se puede realizar por ejemplo en presencia de un ácido de Lewis, tal como trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano (TMSOTf), en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C.

- 20 En ciertos casos el compuesto de fórmula general (V) se podrá proteger previamente a la reacción de copulación. Por ejemplo, cuando R1 representa un grupo tetrazolilo, éste se podrá proteger previamente por un grupo protector tal como un grupo 4-metoxibencilo. Después de la reacción de copulación, este grupo protector se podrá separar, por ejemplo en el caso de un grupo tetrazolilo que lleva un grupo 4-metoxibencilo, en presencia de ácido trifluoroacético (TFA) a la temperatura de reflujo.

El compuesto de fórmula general (II) se puede preparar por ejemplo de acuerdo con el método descrito en Portoghese y col. J. Med. Chem., 1972, 15, 208-210.

- 25 El compuesto de fórmula general (V) se puede obtener por activación de la función hidroxilo del compuesto de fórmula general (IV), en la que R1 y PG₂ son tales como se han definido anteriormente. En el caso en que el grupo LG es un grupo saliente tal como un grupo tricloroacetimidato -CNHCCl₃, la reacción se puede hacer en presencia

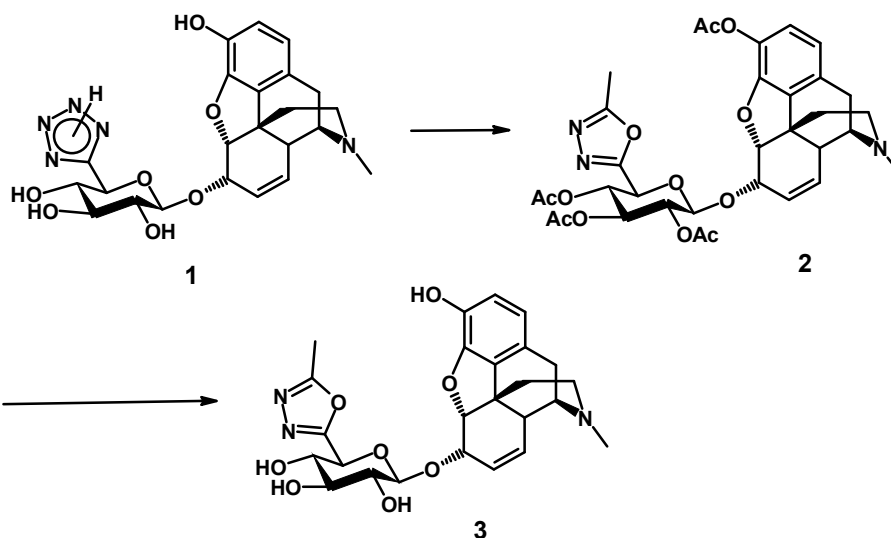
de tricloroacetnitrilo y de una base fuerte tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como diclorometano.

5 El compuesto de fórmula general (IV) se puede obtener previamente por desprotección anomérica del compuesto de fórmula general (III) en la que R1 y PG2 son tales como se han definido anteriormente. En el caso en que PG2 representa un grupo benzoilo, la desprotección del grupo hidroxilo se puede hacer en presencia de acetato de hidrazina (NH₂NH₂, CH₃COOH).

10 En una segunda etapa, el compuesto de fórmula general (VI) se reduce y desprotege simultáneamente, por ejemplo en presencia de hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a la temperatura de reflujo del medio de reacción, después se aísla en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Se obtiene así el compuesto de fórmula general (I).

Cuando R1 representa un grupo 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, el compuesto de fórmula general (I) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula general (I) correspondiente para el que R1 representa un grupo tetrazolilo, siendo este último preparado de acuerdo con el método ilustrado en el esquema 2.

Esquema 2



15 De acuerdo con el esquema 2 y en una primera etapa, el morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β-D-xilopiranosido (1) puede reaccionar con un cloruro de acilo o un anhídrido de ácido, tal como anhídrido acético, según una reestructuración térmica de Huisgen para dar 3-O-acetilmorfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-D-xilopiranosido (2). En una segunda etapa se desprotegen los grupos hidroxilo, por ejemplo en presencia de metilato sódico para obtener morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-β-D-xilopiranosido (3).

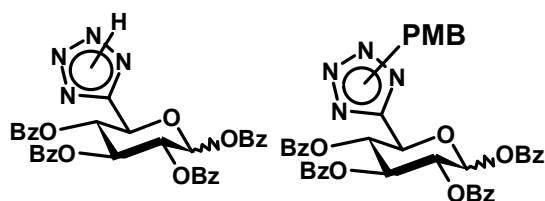
En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la técnica.

Productos intermedios de síntesis

25 La invención, según otro de sus aspectos, también tiene por objeto los compuestos de fórmulas generales (III), (IV) y (V). Estos compuestos son útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula general (I).

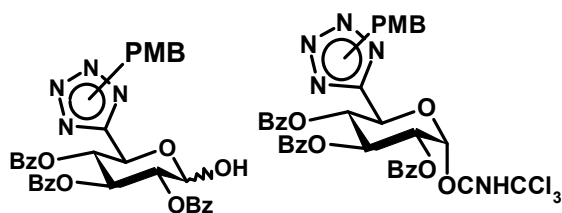
La invención tiene por objeto más particularmente los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IVb), (IVc), (Vb) y (Vc).

Los compuestos (IIIb), (IVb) y (Vb) existen en forma de mezcla de los dos isómeros de posición del grupo parametoxibencilo (PMB).



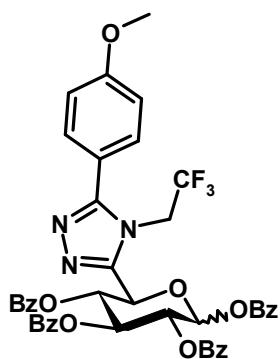
(IIIa)

(IIIb)

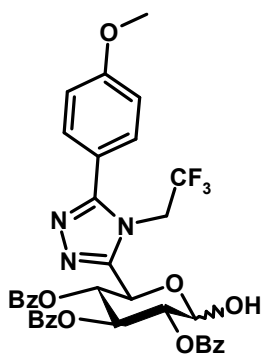


(IVb)

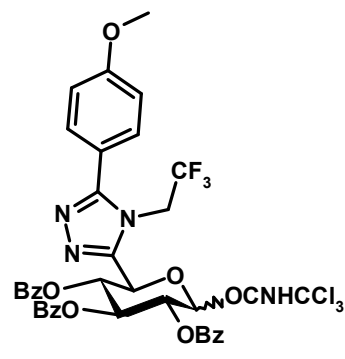
(Vb)



(IIIc)

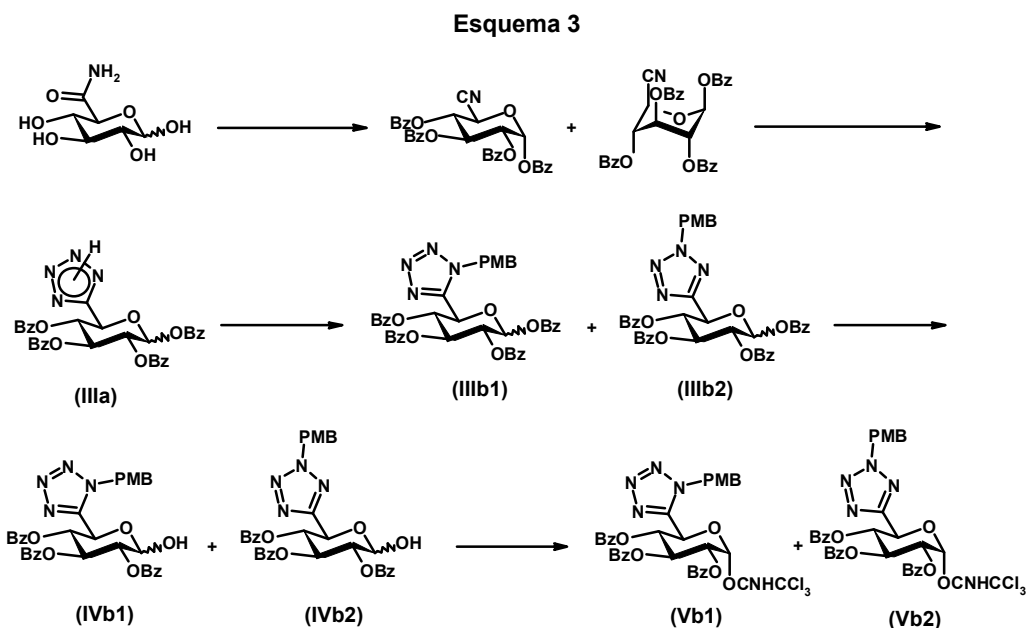


(IVc)



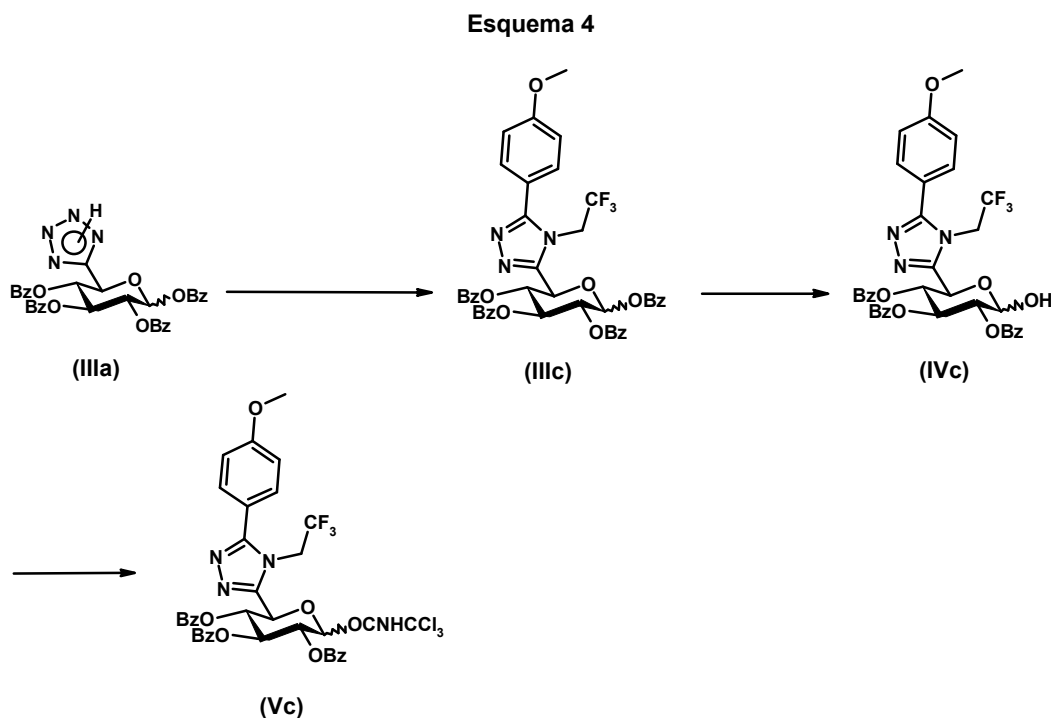
(Vc)

Los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (IVb) y (Vb) se pueden obtener de acuerdo con el método descrito en el esquema 3.



- 5 En el esquema 3, el compuesto de fórmula (IIIa) protegido, por ejemplo por grupos benzoato, se puede obtener por protección, deshidratación, después tetrazolización de la D-glucuronamida. Un método de tetrazolización consiste en hacer reaccionar la función nitrilo en reflujo de tolueno en presencia de nitruro (azida) de trimetilsililo (TMSN_3) y de óxido de bis-(tributylestaño) ($\text{Bu}_3\text{Sn}_2\text{O}$). En lo que respecta a la reacción de protección de la D-glucuronamida, se puede utilizar una adaptación del método descrito en Carbohydrate Research 2006, 341, 1, 41-48.
- 10 El compuesto de fórmula (IIIb), que consiste en una mezcla de compuestos (IIIb1) y (IIIb2), se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (IIIa) por protección de la amina, por ejemplo por un para-metoxibencilo.
- La desprotección selectiva de la posición anomérica del compuesto de fórmula (IIIb) permite obtener el compuesto de fórmula (IVb), que consiste en una mezcla de compuestos (IVb1) y (IVb2). En el caso de un grupo protector de tipo benzoato, esta desprotección se puede hacer en presencia de acetato de hidrazina.
- 15 La función hidroxilo libre del compuesto de fórmula (IVb) se puede transformar en imidato para generar el compuesto de fórmula (Vb), que consiste en una mezcla de compuestos (Vb1) y (Vb2). La transformación de la función hidroxilo en función imidato se puede realizar por ejemplo en presencia de tricloroacetitrilo y de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) de acuerdo con una adaptación del método descrito en Tetrahedron 2000, 56, 7591-7594.

Los compuestos de fórmula (IIIc), (IVc) y (Vc) se pueden obtener de acuerdo con el método descrito en el esquema 4.



- 5 De acuerdo con el esquema 4, el compuesto de fórmula (IIIa) descrito anteriormente puede sufrir una reestructuración térmica de Huisgen en presencia de un cloruro de imidoílo, por ejemplo el cloruro de 2,2,2-trifluoro-N-(4-metoxibencil)acetimidoílo, para dar el compuesto de fórmula (IIIc).

La desprotección selectiva de la posición anomérica del compuesto de fórmula (IIIc) permite obtener el compuesto de fórmula (IVc). En el caso de un grupo protector de tipo benzoato, esta desprotección se puede hacer en presencia de acetato de hidrazina.

10

La función hidroxilo libre del compuesto de fórmula (IVc) se puede transformar en imidato para generar el compuesto de fórmula (Vc). La transformación de la función hidroxilo en función imidato se puede realizar por ejemplo en presencia de tricloroacetitrilo y de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) de acuerdo con una adaptación del método descrito en Tetrahedron 2000, 56, 7591-7594.

- 15 La invención se ilustra de manera no limitativa por los ejemplos más adelante.

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β -D-xilopiranósido (compuesto n°2)

1.1. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil- α/β -D-glucurononitrilo

A una suspensión de D-glucuronamida (25,0 g, 0,129 mol) en piridina (100 mL) a temperatura ambiente se añade en 30 min una disolución de cloruro de benzoílo (102 mL, 0,878 mol) en diclorometano (90 mL). El medio de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente, después se añade diclorometano (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico 1 N (200 mL), una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 200 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo (aceite amarillo) se tritura en etanol (200 mL) para dar una mezcla de anómeros (43,4 g, 57%) en forma de cristales de color amarillo pálido. El espectro de RMN de protón en cloroformo deuterado, CDCl_3 , muestra una relación $\alpha:\beta$ de 2:1.

25

30

ES 2 468 990 T3

Punto de fusión: 209-212°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10-7,30 (m, 20H_α+20H_β, H-aro), 6,88 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 6,57 (d, 1H_β, J 3,0 Hz, H-1_β), 6,21 (t, 1H_α, J 9,5 Hz, H-3_α), 5,93 (t, 1H_α, J 9,5 Hz, H-4_α), 5,84 (t, 1H_β, J 4,0 Hz, H-3_β), 5,71-5,65 (m, 1H_α+1H_β, H-2_α, H-4_β), 5,64 (m, 1H_β, H-2_β), 5,16 (d, 1H_β, J 4,0 Hz, H-5_β), 5,11 (d, 1H_α, J 9,5 Hz, H-5_α).

- 5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,5, 165,1, 164,8, 164,6, 164,3, 163,8 (C=O), 134,4-128,0 (C-aro), 115,3 (C-6_β), 114,1 (C-6_α), 90,9 (C-1_β), 89,4 (C-1_α), 69,3, 69,2, 69,0 (C-2_α, C-3_α, C-4_α), 67,4 (C-4_β), 66,7, 66,5 (C-2_β, C-3_β), 61,9 (C-5_α), 60,8 (C-5_β).

Masa calculada para C₃₄H₂₅NO₉Na [M+Na]⁺ 614,1427, encontrada 614,1422.

1.2. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa

- 10 A una disolución de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-α/β-D-glucuronitrilo preparado anteriormente (43,0 g, 72,8 mmoles) en tolueno (500 mL) se añade óxido de bis-(tributylestaño) (3,70 mL, 7,26 mmoles) y nitruro (azida) de trimetilsililo (28,7 mL, 216 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 1:1 a 0:1) para dar 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa (27,0 g, 59%) en forma de cristales pardos. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación α:β de 2:1.
- 15

punto de fusión:144-147°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19-7,28 (m, 20H_α+20H_β, H-aro), 7,06 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 6,50-6,44 (m, 1 H_β+1H_α, H-1_β, H-3_α), 6,21 (t, 1 H_β, J 9,0 Hz, H-3_β), 6,13-6,01 (m, 2H_β+1H_α, H-4_β, H-4_α, H-2_β), 5,90-5,85 (m, 2H_α, H-2_α, H-5_α), 5,66 (d, 1 H_β, J 9,0 Hz, H-5_β).

- 20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,79, 165,2, 164,7 (C=O, C=N), 134,4-128,1 (C-aro), 93,0 (C-1_β), 89,9 (C-1_α), 72,0, 70,5, 70,4, 70,3, 69,5 (C-2_α, C-2_β, C-3_α, C-3_β C-4_α, C-4_β), 68,9 (C-5_β), 67,0 (C-5_α).

Masa calculada para C₃₄H₂₆N₄O₉Na [M+Na]⁺ 657,1597, encontrada 657,1595.

1.3. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-α/β-D-xilopiranososa (IIIb2) y 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]-α/β-D-xilopiranososa (IIIb1)

- 25 A una disolución de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa (21,0 g, 33,12 mmoles) en tetrahydrofurano (210 mL) se añade trietilamina (5,5 mL, 39,46 mmoles) y cloruro de 4-metoxibencilo (5,0 mL, 36,71 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 4:1) para dar una mezcla de isómeros (18,5 g, 73%) en forma de cristales de color amarillo pálido. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación (IIIb1):(IIIb2) de 2:1 con una relación α:β para (IIIb1) de 2:1 y para (IIIb2) una relación α:β de 2:1.
- 30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para los anómeros α: δ 8,21-7,29 (m, 20H_α+20H_β, H-aro), 7,23 (d, 2H_β, J 8,5 Hz, H-aroPMBb), 7,17 (d, 2H_α, J 8,5 Hz, H-aroPMBa), 6,98 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 6,96 (d, 1H_β, J 3,5 Hz, H-1_β), 6,86 (d, 2H_β, J 8,5 Hz, H-aroPMBb), 6,75 (d, 2H_α, J 8,5 Hz, H-aroPMBa), 6,42 (t, 1H_α, J 10,0 Hz, H-3_α), 6,33 (t, 1H_β, J 10,0 Hz, H-3_β), 6,13 (t, 1H_α, J 10,0 Hz, H-4_α), 5,84 (dd, 1 H_α, J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2_α), 5,76-5,63 (m, 3H_α+5H_β, CH₂PhOCH_{3a}, CH₂PhOCH_{3b}, H-5_α, H-2_β, H-4_β, H-5_β), 3,79 (s, 3H_β, OCH_{3b}), 3,75 (s, 3H_α, OCH_{3a}).

35

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para los anómeros α: δ 165,8, 165,2, 164,5, 164,3, 164,2, 162,1 (C=O, C=N), 134,4-124,7 (C-aro), 114,5 (C-aroPMBa), 114,3 (C-aroPMBb), 90,0 (C-1_α), 89,7 (C-1_β), 71,1 (C-4_α), 70,4, 70,2, (C-2_α, C-3_α), 69,9, 69,6, 69,5 (C-2_β, C-3_β, C-4_β), 67,0 (C-5_α), 66,0 (C-5_β), 56,7 (CH₂PhOCH_{3a}), 55,3 (OCH_{3b}), 55,2 (OCH_{3a}), 52,1 (CH₂PhOCH_{3b}).

- 40 Masa calculada para C₄₂H₃₄N₄O₁₀Na [M+Na]⁺ 777,2173, encontrada 777,2181.

1.4. 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[2-(4-(metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa (IVb2) y 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[1-(4-(metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa (IVb1)]

- 45 A una disolución de la mezcla obtenida en la etapa 1.3 (13,4 g, 17,77 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 mL) a 0°C se añade acetato de hidrazina (2,45 g, 26,60 mmoles) en pequeñas porciones durante 15 min. El medio de reacción se agita durante 1 h a 0°C, después 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 7:3) para dar una mezcla de isómeros del producto esperado (8,0 g, 70%) en forma de cristales amarillos. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación (IVb2):(IVb1) de 2:1 con una relación α:β para (IVb2) de 5:1 y para (IVb1) una relación α:β de 5:1.

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para los anómeros α: δ 8,14-7,15 (m, 17H_α+17H_β, H-aro), 6,96 (d, 2H_α, J 9,0 Hz, H-aroPMBa), 6,71 (d, 2H_β, J 9,0 Hz, H-aroPMBb), 6,36-6,26 (m, 1H_α+1H_β, H-3_α, H-3_β), 6,02 (t, 1H_α, J 10,0 Hz, H-4_α), 5,88 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 5,86 (d, 1 H_β, J 3,5 Hz, H-1_β), 5,85-5,74 (m, 1H_α+3H_β, H-5_α, H-5_β, CH₂PhOCH_{3b}),

5,63 (s, 2Ha, CH₂PhOCH₃a), 5,51-5,42 (m, 1Ha+1Hb, H-4b, H-2a), 5,31 (dd, 1Hb, J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2b), 3,82 (s, 3Hb, OCH₃b), 3,75 (s, 3Ha, OCH₃a).

5 RMN ¹³H (100 MHz, CDCl₃) para los anómeros α: δ 165,8, 165,5, 164,7, 162,9, 150,5 (C=O, C=N), 133,7-124,8 (C-aro), 114,5 (C-aroPMBb), 114,2 (C-aroPMBa), 90,9 (C-1a), 90,8 (C-1b), 72,1 (C-2a), 71,8 (C-2b o C-3b o C-4b), 71,2 (C-4a), 70,2 (C-2b o C-3b o C-4b), 70,0 (C-3a), 69,3 (C-2b o C-3b o C-4b), 64,1 (C-5a), 63,4 (C-5b), 56,7 (CH₂PhOCH₃a), 55,4 (OCH₃b), 55,2 (OCH₃a), 52,0 Masa calculada para C₃₅H₃₁N₄O₉ [M+H]⁺ 651,2091, encontrada 651,2111.

1.5. tricloraacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[2-(4-(metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)]- α-D-xilopiranosilo (Vb2) y tricloraacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il]- α-D-xilopiranosilo (Vb1)

10 A una disolución de la mezcla obtenida en la etapa 1.4 (6,0 g, 9,23 mmoles) en diclorometano (170 mL) a temperatura ambiente, se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (278 μL, 1,86 mmoles) y después tricloraacetronitrilo (14,6 ml, 184 mmoles). El medio de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente. Se añade una disolución de ácido acético (105 μL, 1,83 mmoles) en agua (50 mL). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (50 mL), y después se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (sílice previamente neutralizada por lavados con una disolución de trietilamina, al 5% en acetato de etilo (ciclohexano-acetato de etilo 7:3), para dar una mezcla de isómeros del producto esperado (4,7 g, 65%) en forma de cristales amarillos. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación (Vb2):(Vb1) de 3:1.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H-b, NHb), 8,69 (s, 1Ha, NHa), 8,20-7,29 (m, 15Ha+17Hb, H-aro), 7,18 (d, 2Ha, J 8,5 Hz, H-aroPMBa), 6,99 (d, 2Hb, J 8,5 Hz, H-aroPMBb), 6,94 (m, 1Ha+1Hb, H-1 a, H-1 b), 6,74 (d, 2Ha, J 8,5 Hz, H-aroPMBa), 6,36 (t, 1Ha, J 10,0 Hz, H-3a), 6,29 (t, 1Hb, J 10,0 Hz, H-3b), 6,10 (t, 1Ha, J 10,0 Hz, H-4a), 5,80-5,69 (m, 2Ha+3Hb, H-2a, CH₂PhOCH₃b, H-5a, H-5b), 5,64 (s, 2Ha, CH₂PhOCH₃a), 5,62-5,55 (m, 2Hb, H-4b, H-2b), 3,84 (s, 3Hb, -OCH₃b), 3,75 (s, 3Ha, OCH₃a).

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165,6, 165,4, 164,4, 162,0, 160,5, 159,9 (C=O, C=N), 134,0-124,8 (C-aro), 114,6 (C-aroPMBb), 114,3 (C-aroPMBa), 93,1 (C-1a), 92,8 (C-1b), 70,9 (C-2b ou C-3b ou C-4b), 70,7 (C-4a), 70,5 (C-2a), 70,0 (C-2b ou C-3b ou C-4b), 69,8 (C-3a), 69,3 (C-2b ou C-3b ou C-4b), 66,9 (C-5a), 66,0 (C-5b), 56,5 (CH₂PhOCH₃a), 55,3 (OCH₃b), 55,1 (OCH₃a), 51,8 (CH₂PhOCH₃b).

1.6. 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfin-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]-β-D-xilopiranosido

30 A una disolución de la mezcla obtenida en la etapa 1.5 (3,6 g, 4,54 mmoles) y de 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfina (1,0 g, 2,34 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0°C bajo argón, se añade trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano (1,7 mL, 9,38 mmoles). El medio de reacción se agita durante 30 min a 0°C, después 30 min a temperatura ambiente. Se añade N-diisopropiletilamina (1 mL), la mezcla se agita 15 min y después se concentra a sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 3:2) para dar el compuesto esperado (1,7 g, 69%) en forma de cristales blancos.

Punto de fusión 185-188°C.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97-7,28 (m, 15H, H-aro), 7,17 (m, 2H, H-aroPMB), 6,72 (m, 3H, H-aroPMB, H-1), 6,54 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-2), 6,13 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-4'), 5,90 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-3'), 5,72 (m, 1 H, H-8), 5,67 (m, 1 H, H-2'), 5,61 (d, 2H, J 5,0 Hz, CH₂PhOCH₃), 5,43 (d, 1H, J 7,0 Hz, H-1'), 5,32 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5'), 5,25 (m, 1H, H-7), 5,00-4,80 (m, 2H, H-9, H-5), 4,40 (m, 1 H, H-6), 4,20 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,00 (m, 1H, H-16a), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,00 (m, 1H, H-16b), 2,84-2,74 (m, 2H, H-10), 2,48 (m, 1H, H-14), 1,89 (m, 2H, H-15), 1,30 (m, 12H, C(CH₃)₃, OCH₂CH₃).

45 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 176,4, 165,7, 165,1, 164,5, 159,9 (C=O, C=N), 155,0, 150,5, 133,1, (C-aro), 130,7 (C-8), 129,8, 129,7, 129,6, 128,3, 128,2, 128,1, (C-aro), 127,4 (C-7), 122,2 (C-1), 119,3 (C-2), 114,3 (C-aroPMB), 99,4 (C-1'), 89,9 (C-5), 72,9 (C-3', C-6), 72,5 (C-2'), 71,5 (C-4'), 68,7 (C-5'), 61,6 (OCH₂CH₃), 56,6 (CH₂PhOCH₃), 55,2 (OCH₃), 50,2 (C-9), 44,3 (C-13), 39,8 (C-14), 37,2 (C-16), 35,3 (C-15), 35,0 (C(CH₃)₃), 30,2 (C-1 0), 29,8 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

Masa calculada para C₅₉H₅₇N₅O₁₄Na [M+Na]⁺ 1082,3800, encontrada 1082,3802.

1.7. 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfin-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- β-D-xilopiranosido

50 Una disolución del compuesto obtenido en la etapa 1.6 (1,6 g, 1,51 mmoles) en ácido trifluoroacético (4,5 mL, 60,6 mmoles) se lleva a reflujo durante 15 min. El medio de reacción se concentra a sequedad, el residuo se recoge en tolueno (2 x 10 mL) y se vuelve a concentrar. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexanoacetato de etilo 1:2) para dar el compuesto esperado (850 g, 60%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

Punto de fusión 169-171°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98-7,24 (m, 15H, H-aro), 6,76 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,58 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-2), 6,01 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-3'), 5,98-5,95 (m, 1H, H-8), 5,72 (m, 1H, H-4'), 5,62 (m, 1H, H-2'), 5,41 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5'), 5,34-5,26 (m, 2H, H-1' et H-7), 5,02-4,96 (m, 1H, H-9), 4,85 (m, 1H, H-5), 4,38-4,31 (m, 1H, H-6), 4,22-4,13 (m, 2H, OCH₂CH₃). 4,07-3,98 (m, 1H, H-16a), 3,10-2,83 (m, 2H, H-16b, H-10a), 2,82-2,72 (m, 1H, H-10b), 2,47 (m, 1H, H-14), 1,93-1,85 (m, 2H, H-15), 1,47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,33-1,25 (m, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165,6, 165,1, 165,0 (C=O, C=N), 133,5, 132,4, 130,0, 129,8, 128,5, 128,4, 128,3 (C-aro, C-8, C-7), 122,5 (C-1), 119,9 (C-2), 90,9 (C-1'), 77,0 (C-6), 72,0 (C-2' o C-3'), 71,9 (C-2' o C-3'), 70,7 (C-4'), 68,3 (C-5'), 61,8 (OCH₂CH₃), 49,7 (C-9), 44,5 (C-13), 40,0 (C-14), 37,1 (C-16), 35,5 (C-15), 29,7 (C-10), 27,2 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

Masa calculada para C₅₁H₄₉N₅O₁₃Na [M+Na]⁺ 962,3225, encontrada 962,3211.

1.8. Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β-D-xilopiranosido (compuesto n°2)

A una suspensión de hidruro de litio y de aluminio (300 mg, 7,91 mmoles) en tetrahidrofurano (12 mL), se añade una disolución del compuesto obtenido en la etapa 1.7 (500 mg, 0,532 mmoles) en tetrahidrofurano (12 mL). El medio de reacción se agita durante 1 h a reflujo. Se añade acetato de etilo para destruir el exceso de hidruro de litio y de aluminio y el medio se lleva a pH 1 por adición de una disolución de ácido clorhídrico 1 N. El medio de reacción se concentra a sequedad. El residuo se purifica una primera vez sobre columna de cromatografía en fase inversa (H₂O pura, después (H₂O + ácido trifluoroacético al 0,1%)-acetonitrilo 80:20) para eliminar las sales. Una segunda purificación por cromatografía preparativa en fase inversa (gradiente (H₂O + ácido trifluoroacético al 0,1%)-acetonitrilo de 95:5 a 20:80) permite obtener el compuesto esperado en forma de cristales blancos (42 mg, 16%).

Punto de fusión 204-207°C.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 6,74 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,65 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-2), 5,73 (m, 1H, H-8), 5,30 (m, 1H, H-7), 5,23 (d, 1H, J 5,5 Hz, H-5), 4,94-4,88 (m, 2H, H-1', H-5'), 4,48 (m, 1H, H-6), 4,15 (m, 1H, H-9), 3,80 (t, 1 H, J 9,5 Hz, H-4'), 3,69 (t, 1H, J 9,5 Hz, H-3'), 3,54 (m, 1H, H-2'), 3,37 (m, 1H, H-16a), 3,24 (m, 1H, H-10a), 3,10 (m, 1 H, H-16b), 2,95 (s, 3H, NCH₃), 2,95-2,83 (m, 2H, H-10b, H-14), 2,32-2,02 (m, 2H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): δ 145,5 (C=N), 137,8, 134,0 (C-ipso), 131,1 (C-8), 129,0 (C-ipso), 126,0 (C-7), 123,3 (C-ipso), 120,4 (C-2), 117,7 (C-1), 102,3 (C-1'), 88,1 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,3 (C-6), 73,0 (C-2'), 72,4 (C-4'), 69,3 (C-5'), 60,5 (C-9), 47,1 (C-16), 41,5 (C-13), 40,9 (NCH₃), 38,4 (C-14), 32,4 (C-15), 20,8 (C-10).

Masa calculada para C₂₃H₂₈N₅O₇ [M+H]⁺ 486,1989, encontrada 486,1982.

30 Ejemplo 2: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β-D-xilopiranosido (compuesto n° 5)

2.1. 3-O-acetilmorfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β-D-xilopiranosido

Una disolución de trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β-D-xilopiranosido (134 mg, 0,28 mmoles), obtenido en la etapa 1.8 del ejemplo 1, en anhídrido acético (3 mL) se mantiene a reflujo durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad, el residuo se recoge en tolueno (2 x 10 mL) y se vuelve a concentrar. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol de 98:2 a 95:5) para dar el compuesto esperado (102 g, 55%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

Punto de fusión 180-186°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,77 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,59 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-2), 5,71 (m, 1H, H-8), 5,37 (m, 2H, H-4' et H-3'), 5,27 (m, 1H, H-7), 5,18 (m, 1H, H-2'), 4,99 (d, 1 H, J 7,5 Hz, H-1'), 4,95 (d, 1 H, J 5,5 Hz, H-5), 4,87 (m, 1 H, H-5'), 4,31 (m, 1 H, H-6), 3,71 (m, 1H, H-9), 3,07 (m, 1H, H-10a), 2,97-2,89 (m, 2H, H-16a, H-14), 2,62-2,52 (m, 8H, H-10b, CH₃oxadiazol, NCH₃, H-16b), 2,33 (s, CH₃CO), 2,28 (m, 1H, H-15a), 2,14 (s, 3H, CH₃CO), 2,04 (s, 3H, CH₃CO), 1,98 (m, 1H, H-15b), 1,93 (s, 3H, CH₃CO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 175,9, 170,0, 169,4, 169,3, 165,3, 161,2 (C=O, C=N), 150,3, 132,0 (C-ipso), 130,9 (C-8), 130,6, 130,4 (C-ipso), 127,5 (C-7), 122,6 (C-1), 119,5 (C-2), 100,0 (C-1'), 89,1 (C-5), 73,6 (C-6), 71,8 (C-3' ou C-4'), 71,0 (C-2'), 69,6 (C-3' ou C-4'), 67,9 (C-5'), 58,5 (C-9), 46,0 (C-16), 42,7 (C-13), 41,7 (NCH₃), 38,9 (C-14), 33,8 (C-15), 21,5 (C-10), 20,7, 20,6, 20,4 (CH₃CO), 11,0 (CH₃oxadiazol).

Masa calculada para C₃₃H₃₈N₃O₁₂ [M+H]⁺ 668,2455, encontrada 668,2560.

2.2. Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β-D-xilopiranosido (compuesto n° 5)

A una disolución de 3-O-acetilmorfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β-D-xilopiranosido preparado anteriormente (100 mg, 0,15 mmoles) en metanol (2 mL), a temperatura ambiente, se añade metilato sódico (32 mg, 0,59 mmoles). El medio de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, después se

neutraliza por adición de resina comercializada bajo la denominación de Amberlyte H⁺® (Rohm and Haas). La disolución se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía preparativa en fase inversa (gradiente (H₂O + ácido trifluoroacético al 0,1%)-acetonitrilo de 95:5 a 20:80) para dar el producto esperado (34 mg, 46%) en forma de cristales blancos.

5 Punto de fusión 215-218°C.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 6,83 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,74 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-2), 5,84 (m, 1H, H-8), 5,46 (m, 1H, H-7), 5,32 (d, 1H, J 6,5 Hz, H-5), 5,00 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1'), 4,90 (m, 1H, H-5'), 4,59 (m, 1H, H-6), 4,26 (m, 1H, H-9), 3,92 (t, 1H, J 9,5 Hz, H-4'), 3,74 (t, 1H, J 9,5 Hz, H-3'), 3,59 (m, 1H, H-2'), 3,45-3,38 (m, 1H, H-16a), 3,29 (d, 1H, H-10a), 3,17 (m, 1H, H-16b), 3,03-2,92 (m, 5H, NCH₃, H-10b, H-14), 2,63 (s, 3H, CH₃oxadiazol), 2,40-2,11 (m, 2H, H-15).

10 RMN ¹³C (75 MHz, D₂O): δ 131,2 (C-8), 126,3 (C-7), 120,6 (C-2), 118,2 (C-1), 102,5 (C-1'), 88,2 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,5 (C-6), 73,0 (C-2' ou C-4'), 71,4 (C-2' ou C-4'), 69,3 (C-5'), 60,7 (C-9), 47,4 (C-6), 41,1 (NCH₃), 38,7 (C-14), 32,6 (C-15), 21,1 (C-10), 10,2 (CH₃oxadiazol).

Masa calculada para C₂₅H₃₀N₃O₈ [M+H]⁺ 500,2033, encontrada 500,2021.

15 Ejemplo 3: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-β-D-xilopiranosido (compuesto n° 6)

3.1. 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-α/β-D-xilopiranososa

20 A una disolución de 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)-α/β-D-xilopiranososa (10,0 g, 15,77 mmoles), obtenida en la etapa 1.2 del ejemplo 1, en tolueno (119 mL) se añade trietilamina (4,3 mL, 30,85 mmoles) y cloruro de 2,2,2-trifluoro-N-(4-metoxibencil)acetimididoilo (7,9 g, 31,47 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 1:1) para dar el producto esperado (7,3 g, 56%) en forma de cristales de color amarillo pálido. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación α:β de 5:2.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,28-7,29 (m, 22H_α+22H_β, H-aro), 7,00 (d, 2H_α, J 8,5 Hz, H-aroPMP_α), 6,94 (d, 2H_β, J 8,5 Hz, H-aroPMP_β), 6,84 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 6,54 (t, 1H_β, J 8,5 Hz, H-4_β), 6,45 (m, 2H_α, H-3_α, H-4_α), 6,38 (d, 1H_β, J 7,0 Hz, H-1_β), 6,18 (t, 1H_β, J 8,5 Hz, H-3_β), 5,94 (dd, 1H_β, J 7,0 Hz, J 8,5 Hz, H-2_β), 5,76-5,69 (m, 2H_α, H-2_α, H-5_α), 5,61 (d, 1H_β, J 8,5 Hz, H-5_β), 5,13 (m, 1H_β, CH₂CF₃β), 4,99 (m, 1H_α, CH₂CF₃α), 4,65-4,51 (m, 1H_α+1H_β, CH₂CF₃α, CH₂CF₃β), 3,84 (s, 3H_α, OCH₃α), 3,83 (s, 3H_β, OCH₃β).

30 RMN ¹³C: (100 MHz, CDCl₃) δ 166,0, 165,4, 165,2, 164,7 (C=O), 161,5, 156,8, 149,5 (C=N, C-ipsoPMP), 134,4-128,2 (C-aro), 117,5 (C-ipsoPMP), 114,6 (C-aroPMP_α), 114,5 (C-aroPMP_β), 93,2 (C-1_β), 90,1 (C-1_α), 71,9 (C-2_β ou C-3_β ou C-4_β), 70,3 (C-2_α ou C-2_α ou C-4_α), 70,2 (C-2_α ou C-2_α ou C-4_α), 70,0 (C-2_β ou C-3_β ou C-4_β), 69,2 (C-2_α ou C-2_α ou C-4_α), 69,1 (C-2_β ou C-3_β ou C-4_β), 66,1 (C-5_α, C-5_β), 55,4 (OCH₃α, OCH₃β), 45,4 (CH₂CF₃β), 45,0 (CH₂CF₃α).

Masa calculada para C₄₄H₃₅F₃N₃O₁₀ [M+H]⁺ 822,2275, encontrada 822,2291.

3.2. 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-α/β-D-xilopiranososa

35 A una disolución del compuesto preparado en la etapa 3.1 (7,2 g, 8,77 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 mL), a 0°C, se añade acetato de hidrazina (1,2 g, 13,0 mmoles) en pequeñas porciones durante 15 min. El medio de reacción se agita durante 1 h a 0°C, después 2,5 h a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separan. Se vuelve a extraer la fase acuosa con acetato de etilo (1 x 50 mL). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 2:3) para dar el producto esperado (3,1 g, 49%) en forma de cristales blancos. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación α:β de 9:1.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) para el anómero α δ 7,99-7,26 (m, 17H, H-aro), 6,76 (d, 2H, J 9,0 Hz, H-aroPMP), 6,24 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-3), 6,14 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-4), 5,80 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5), 5,45 (d, 1H, J 3,0 Hz, H-1), 5,31 (m, 1H, CH₂CF₃), 5,07 (dd, 1H, J 3,0 Hz, J 10,0 Hz, H-2), 4,92 (m, 1H, CH₂CF₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃).

45 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) para el anómero α: δ 165,8, 165,5, 165,1 (C=O) 161,3, 156,5, 151,3 (C=N, C-ipsoPMP), 133,2-128,2 (C-aro), 122,9 (C-ipso) 117,6 (C-ipsoPMP), 114,4 (C-aroPMP), 90,2 (C-1), 72,1 (C-2), 70,8 (C-3), 69,6 (C-4), 62,1 (C-5), 55,2 (OCH₃), 45,3 (m, CH₂CF₃).

Masa calculada para C₃₇H₃₁F₃N₃O₉ [M+H]⁺ 718,2012, encontrada 718,2034.

50 3.3. Tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-α/β-D-xilopiranosilo

A una disolución del producto preparado en la etapa 3.2 (2,8 g, 3,91 mmoles) en diclorometano (65 mL) a temperatura ambiente, se añade 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (115 μL, 0,770 mmoles) y después

tricloroacetronitrilo (7,8 ml, 77,8 mmoles). El medio de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente. Se añade una disolución de ácido acético (45 µL, 0,786 mmoles) en agua (25 mL). Las fases se separan, la fase orgánica se lava con agua (25 mL), y después se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (sílice previamente neutralizada por lavados con una disolución de trietilamina, al 5% en acetato de etilo) (ciclohexano-acetato de etilo 7:3), para dar el producto esperado (2,1 g, 63%) en forma de cristales blancos. El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación α:β de 5:4.

5
10
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H_β, NH_β), 8,77 (s, 1H_α, NH_α), 8,00-7,31 (m, 17H_α+17H_β, H-aro), 7,00 (m, 2H_α+2H_β, H-aroPMP_α, H-aroPMP_β), 6,78 (d, 1H_α, J 3,5 Hz, H-1_α), 6,51 (t, 1H_α, J 10,0 Hz, H-4_α), 6,44-6,34 (m, 1H_α+1H_β, H-3_α, H-4_β), 6,21 (d, 1H_β, J 8,0 Hz, H-1_β), 6,13 (t, 1H_β, J 9,5 Hz, H-3_β), 5,92 (dd, 1H_β, J 8,0 Hz, J 9,5 Hz, H-2_β), 5,69 (d, 1H_α, J 10,0 Hz, H-5_α), 5,62 (dd, 1H_α, J 3,5 Hz, J 10,0 Hz, H-2_α), 5,52 (d, 1H_β, J 9,5 Hz, H-5_β), 5,27 (m, 1H_β, CH₂CF₃β), 5,00 (m, 1H_α, CH₂CF₃α), 4,58 (m, 1H_α+1H_β, CH₂CF₃α, CH₂CF₃β), 3,87 (s, 3H_α+3H_β, OCH₃α, OCH₃β).

15
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,7, 165,4, 164,7, 164,4, (C=O) 161,4, 149,2 (C=N, C-*ipso*PMP), 133,7-128,2 (C-*aro*), 117,7 (C-*ipso*PMP), 114,5 (C-*aro*PMP), 96,6 (C-1_β), 93,5 (C-1_α), 72,5, 70,5, 70,2, 70,0, 69,3, 68,9 (C-2_α, C-3_β, C-3_α, C-3_β, C-4_α, C-4_β), 66,2 (C-5_α, C-5_β), 55,4 (OCH₃α, OCH₃β), 45,1 (m, CH₂CF₃α, CH₂CF₃β).

3.4. 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfin-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]- β-D-xilopiranosido

20
A una disolución del producto preparado en la etapa 3.3 (1,20 g, 1,40 mmoles) y de 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfina (410 g, 0,96 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0°C bajo argón, se añade trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano (696 mL, 3,84 mmoles). El medio de reacción se agita durante 30 min a 0°C, después 30 min a temperatura ambiente. Se añade N-diisopropiletilamina (0,5 mL), la mezcla se agita 15 min y después se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo 3:7) para dar el compuesto esperado (680 g, 63%) en forma de cristales anaranjados.

Punto de fusión 194°C.

25
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,29 (m, 17H, H-*aro*), 7,03 (d, 2H, J 9,0 Hz, H-*aro*PMP), 6,71 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,54 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-2), 6,00 (m, 2H, H-3', H-4'), 5,73 (m, 1H, H-8), 5,66 (m, 1H, H-2'), 5,41 (m, 2H, H-1', H-5'), 5,30 (m, 1H, H-7), 4,98 (m, 2H, H-9, CH₂CF₃), 4,86-4,76 (m, 2H, H-5, CH₂CF₃), 4,30 (m, 1H, H-6), 4,17 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,01 (m, 1H, H-16a), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 3,07-2,84 (m, 2H, H-16b, H-10a), 2,75 (m, 1H, H-10b), 2,47 (m, 1H, H-14), 1,88 (m, 2H, H-15), 1,27 (m, 12H, C(CH₃)₃, OCH₂CH₃).

30
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,6, 165,1, 165,0, (C=O) 161,4, 156,9, 149,6 (C=N, C-*ipso*PMP), 133,4 (C-*aro*), 130,7 (C-8), 129,9-127,8 (C-*aro*, C-7), 122,5 (C-1), 118,0 (C-*ipso*PMP), 119,4 (C-2), 114,6 (C-*aro*PMP), 100,6 (C-1'), 90,2 (C-5), 74,0 (C-6), 72,3 (C-2' ou C-3' ou C-4'), 71,8 (C-2' ou C-3' ou C-4'), 70,3 (C-2', C-3' ou C-4'), 69,9 (C-5'), 61,7 (OCH₂CH₃), 55,4 (OCH₃), 48,1 (C-9), 44,5 (CH₂CF₃ o C-13), 39,8 (C-14), 37,2 (C-16), 35,3 (C-15), 35,0 (C(CH₃)₃), 30,0 (C-10), 27,1 (C(CH₃)₃), 14,7 (OCH₂CH₃).

35
Masa calculada para C₆₁H₅₈F₃N₄O₁₄ [M+H]⁺ 1127,3902, encontrada 1127,3889.

3.5. Trifluoroacetato de morfin-6-il 5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]- β-D-xilopiranosido (compuesto n° 6)

40
45
A una suspensión de hidruro de litio y de aluminio (311 mg, 8,19 mmoles) en tetrahidrofurano (13 mL), se añade una disolución del compuesto obtenido en la etapa 3.4 (622 mg, 0,55 mmoles) en tetrahidrofurano (13 mL). El medio de reacción se agita durante 1 h a reflujo. Se añade acetato de etilo para destruir el exceso de LiAlH₄ y el medio se lleva a pH 1 por adición de una disolución de ácido clorhídrico 1 N. El medio de reacción se concentra a sequedad. El residuo se purifica por dos pasos sucesivos sobre columna de cromatografía en fase inversa (H₂O pura, después (H₂O + ácido trifluoroacético al 0,1%)- CH₃CN 80:20) para eliminar las sales. Una última purificación por cromatografía preparativa en fase inversa (gradiente (H₂O + ácido trifluoroacético al 0,1%)-acetronitrilo de 95:5 a 20:80) permite obtener el compuesto esperado en forma de cristales blancos (35 mg, 10%).

Punto de fusión 274-276°C.

50
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,51 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-*aro*PMP), 7,15 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-*aro*PMP), 6,72 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,64 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-2), 5,67 (m, 1H, H-8), 5,29 (m, 1 H, H-7), 5,22 (d, 1 H, J 6,0 Hz, H-5), 5,09-4,90 (m, 3H, CH₂CF₃, H-1'), 4,82 (d, 1H, J 9,5 Hz, H-5'), 4,41 (m, 1 H, H-6), 4,18 (m, 1H, H-9), 4,12 (t, 1H, J 9,5 Hz, H-4'), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,71 (t, 1H, J 9,5 Hz, H-3'), 3,57 (dd, 1H, J 8,0 Hz, J 9,5 Hz, H-2'), 3,36 (m, 1H, H-16a) 3,26 (m, 1H, H-10a), 3,12-3,03 (m, 1H, H-16b), 2,96 (s, 3H, N-CH₃), 2,93-2,84 (m, 2H, H-10b, H-14), 2,31-2,22 (m, 2H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O): δ 130,9 (C-*aro*PMP), 126,0 (C-7), 120,4 (C-2), 117,7 (C-1), 116,8 (C-*ipso*PMP), 114,7 (C-*aro*PMP), 102,6 (C-1'), 88,1 (C-5), 75,0 (C-3'), 73,6 (C-6), 72,8 (C-2'), 72,0 (C-4'), 67,9 (C-5'), 60,5 (C-9), 55,4 (OCH₃), 47,2 (C-16), 46,6 (CH₂CF₃), 40,9 (NCH₃), 38,4 (C-14), 32,4 (C-15), 20,8 (C-10).

Masa calculada para $C_{33}H_{36}F_3N_4O_8$ $[M+H]^+$ 673,2485, encontrada 673,2482.

Ejemplo 4: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido (compuesto n° 1)

4.1 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfín-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido

- 5 Una disolución de 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfín-6-il 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-[2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il]- β -D-xilopiranosido (1,6 g, 1,51 mmoles), obtenido en la etapa 1.6 del ejemplo 1, en ácido trifluoroacético (4,5 mL, 60,6 mmoles) se lleva a reflujo durante 45 min. El medio de reacción se concentra a sequedad, el residuo se recoge en tolueno (2 x 10 mL) y se concentra de nuevo. Una filtración sobre gel de sílice (acetato de etilo) permite eliminar las impurezas apolares. El residuo (1,3 g) se utiliza en la etapa de reducción sin purificación suplementaria.

4.2 Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido (compuesto n° 1)

- 10 Se sintetiza trifluoroacetato de morfín-6-ilo 5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido a partir de 3-O-pivaloil-N-etoxicarbonilnormorfín-6-ilo 2,3,4-tri-O-benzoil-5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido obtenido anteriormente (1,30 g, 1,38 mmoles) de acuerdo con el mismo procedimiento que el descrito en la etapa 1.8 del ejemplo 1.

Se obtiene la mezcla de anómeros esperada en forma de cristales amarillos pálidos (215 mg, 32%). El espectro de RMN de protón en D_2O muestra una relación $\alpha:\beta$ de 1:1.

- 15 RMN 1H (400 MHz, D_2O): δ 6,83-6,79 (m, 1H α +1H β , H-1 α , H-1 β), 6,70 (m, 1H α +1H β , H-2 α , H-2 β), 5,91 (m, 1H α , H-8 α), 5,82 (m, 1H β , H-8 β), 5,60 (d, 1H α , J 10,0 Hz, H-5 α), 5,48 (m, 1H α , H-7 α), 5,39 (m, 1H β , H-7 β), 5,31 (d, 1H α , J 4,0 Hz, H-1 α), 5,28 (d, 1H β , J 6,0 Hz, H-5 β), 5,13 (d, 1H α , J 6,0 Hz, H-5 α), 5,01-4,96 (m, 2H β , H-5 β , H-1 β), 4,55 (m, 1H β , H-6 β), 4,43 (m, 1H α , H-6 α), 4,26-4,17 (m, 1H α +1H β , H-9 α , H-9 β), 3,99 (t, 1H α , J 9,5 Hz, H-3 α), 3,82 (dd, 1H α , J 4,0 Hz, J 9,5 Hz, H-2 α), 3,78-3,74 (m, 1H α +2H β , H-4 α , H-3 β , H-4 β), 3,59 (m, 1H β , H-2 β), 3,41-3,38 (m, 1H α +1H β , H-16 α , H-16 β), 3,33-3,27 (m, 1H α +1H β , H-10 α , H-10 β), 3,17-3,08 (m, 1H α +1H β , H-16 α , H-16 β), 3,00 (s, 3H α +3H β , NCH $_3\alpha$, NCH $_3\beta$), 3,00-2,88 (m, 2H α +2H β , H-10 α , H-10 β , H-14 α , H-14 β), 2,37-2,07 (m, 2H α +2H β , H-15 α , H-15 β).

- 25 RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O): δ 136,5 (C- α ipso), 131,2 (C-8 α), 130,4 (C-8 β), 129,0 (C- β ipso), 126,5 (C-7 α), 126,1 (C-7 β), 123,3 (C- β ipso), 120,5 (C-2 α , C-2 β), 117,8 (C-1 α , C-1 β), 102,5 (C-1 β), 100,0 (C-1 α), 90,1 (C-5 α), 88,2 (C-5 β), 74,9, 74,7, 73,6, 72,9, 72,5, 72,4, 72,3, 71,1 (C-2 α , C-2 β , C-3 α , C-3 β , C-4 α , C-4 β , C-6 α , C-6 β), 68,9 (C-5 β), 65,6 (C-5 α), 60,5 (C-9 α , C-9 β), 47,2 (C-16 α , C-16 β), 41,5 (C-13 α , C-13 β), 40,9 (NCH $_3\alpha$, NCH $_3\beta$), 38,7 (C-14 α), 38,4 (C-14 β), 32,4 (C-15 α , C-15 β), 20,9 (C-10 α , C-10 β).

Masa calculada para $C_{23}H_{28}N_5O_7$ $[M+H]^+$ 486,1989, encontrada 486,1979.

Ejemplo 5: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido (compuesto n° 4)

- 30 5.1 Trifluoroacetato de 3-O-acetil-morfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido y trifluoroacetato de 3-O-acetil-morfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido

- 35 Una disolución de trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido (300 mg, 0,62 mmoles), obtenido en la etapa 4.2 del ejemplo 4, en anhídrido acético (7 mL) se mantiene a reflujo durante una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad, el residuo se recoge en tolueno (2 x 10 mL) y se concentra de nuevo. El producto se purifica sobre columna de sílice ($CHCl_3$ - CH_3OH de 98:2 a 95:5) para dar dos fracciones:

- una que contiene el anómero α puro (45 mg)
- otra que contiene una mezcla de los anómeros α y β (92 mg). El espectro de RMN de protón en $CDCl_3$ muestra una relación $\alpha:\beta$ de 2:3 estimada por RMN y por HPLC.

El rendimiento global de la reacción es de 33%.

- 40 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) para el anómero α : δ 6,82 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-1), 6,61 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-2), 5,74 (m, 1H, H-8), 5,69 (t, 1H, J 10,0 Hz, H-3'), 5,63 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5'), 5,40 (d, 1H, J 4,0 Hz, H-1'), 5,37-5,30 (m, 2H, H-4', H-7), 5,01-4,96 (m, 2H, H-2', H-5), 4,14 (m, 1H, H-6), 3,60 (m, 1H, H-9), 3,10 (m, 1H, H-10a), 2,80 (m, 1H, H-16a), 2,70-2,50 (m, 9H, CH_3 oxadiazol, NCH $_3$, H-10b, H-14, H-16b), 2,34 (s, 3H, CH_3CO), 2,31-2,25 (m, 1H, H-15a), 2,08 (s, 3H, CH_3CO), 2,05 (s, 3H, CH_3CO), 2,00 (m, 1H, H-15b), 1,95 (s, 3H, CH_3CO).

- 45 RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) para el anómero α : δ 170,2, 169,2, 168,6, 164,9, 162,2 (C=O, C=N), 122,7 (C-1), 119,4 (C-2), 97,6 (C-1'), 91,4 (C-5), 76,7 (C-6), 70,6 (C-2'), 70,0 (C-4'), 69,2 (C-3'), 64,2 (C-5'), 59,2 (C-9), 46,4 (C-16), 42,5 (NCH $_3$), 33,5 (C-15), 21,3 (C-10), 20,7, 20,6, 20,5 (CH_3CO), 11,0 (CH_3 -oxadiazol).

Masa calculada para $C_{33}H_{38}N_5O_{12}$ $[M+H]^+$ 668,2455, encontrada 668,2560.

5.2 Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido (compuesto n° 4)

A una disolución de trifluoroacetato de 3-O-acetil-morfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido (45 mg, 0,07 mmoles) en metanol (0,5 mL), a temperatura ambiente, se añade metilato sódico (14 mg, 0,26 mmoles). El medio de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, después se neutraliza por adición de resina Amberlyte H⁺® (Rohm and Haas). La disolución se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar el trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α -D-xilopiranosido (31 mg, 92%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) para el anómero α : δ 8,54 (s, 1 H, PhOH), 6,57 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,46 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-2), 5,86 (m, 1H, H-8), 5,49 (d, 1H, J 10,0 Hz, H-5'), 5,39 (m, 1H, H-7), 5,13 (d, 1H, J 4,0 Hz, H-1'), 4,95 (d, 1 H, J 6,0 Hz, H-5), 4,24 (m, 1 H, H-6), 3,84 (t, 1 H, J 9,5 Hz, H-3'), 3,75 (dd, 1 H, J 9,5 Hz, J 10,0 Hz, H-4'), 3,60-3,55 (m, 2H, H-9, H-2'), 3,08 (m, 1H, H-10a), 2,76-2,70 (m, 2H, H-14, H-16a), 2,59 (s, 3H, NCH₃), 2,56 (s, 3H, CH₃oxadiazol), 2,55-2,45 (m, 2H, H-10b, H-16b), 2,12 (m, 1H, H-15a), 1,84 (m, 1H, H-15b).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) para el anómero α : δ 166,4, 166,3 (C=N), 147,6, 140,0 (C-ipso), 131,6 (C-8), 130,9 (C-ipso), 129,1 (C-7), 125,5 (C-ipso), 120,6 (C-2), 118,2 (C-1), 102,1 (C-1'), 92,1 (C-5), 78,0 (C-6), 74,7 (C-3'), 73,4 (C-2'), 73,3 (C-4'), 67,6 (C-5'), 60,9 (C-9), 47,7 (C-13), 44,6 (C-16), 42,5 (NCH₃), 40,7 (C-14), 35,4 (C-10), 22,3 (C-15), 10,8 (CH₃oxadiazol).

Masa calculada para C₂₅H₃₀N₃O₈ [M+H]⁺ 500,2033, encontrada: 500,2029 (α).

Ejemplo 6: Trifluoroacetato de morfín-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido (compuesto n°3)

Se utiliza el mismo protocolo que el descrito en la etapa 5.2 del ejemplo 5 a partir de la mezcla 3-O-acetil-morfín-6-il 2,3,4-tri-O-acetil-5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- α/β -D-xilopiranosido ($\alpha:\beta$ 2:3) (92 mg, 0,14 mmol) obtenido en la etapa 5.1 del ejemplo 5. La mezcla de anómeros esperada se obtiene en forma de cristales de color amarillo pálido (62 mg, 90%). El espectro de RMN de protón en CDCl₃ muestra una relación $\alpha:\beta$ de 2:3 estimada por RMN y por HPLC.

Masa calculada para C₂₅H₃₀N₃O₈ [M+H]⁺ 500,2033, encontrada: 500,2585 ($\alpha:\beta$ 2:3).

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

- en la columna "anómero", " α " y " β " representan respectivamente los anómeros α y β puros y " α/β " representa una mezcla de éstos, siendo la relación entre paréntesis la relación ($\alpha:\beta$);
- en la columna "masa" figura el resultado de masa del compuesto obtenido de acuerdo con el método de ionización química;
- en la columna "punto de fusión" se indica el valor del punto de fusión del compuesto en grados Celsius;
- en la columna " α_D " se indica en grados el poder rotatorio del compuesto; entre paréntesis se indica el disolvente y la concentración correspondiente a la medida; y
- en la columna "sal", "CF₃COO⁻" representa un compuesto en forma de trifluoroacetato.

Tabla 1

N°	R1	Anómero	Masa	PF(°C) Punto de fusión	α_D	Sal
1	tetrazol	α/β (1/1)	486,1979	-	-	CF ₃ COOH
2	tetrazol	β	486,1982	204 -207	-116 (c=0,5, CH ₃ OH)	CF ₃ COOH
3	2-metil-1,3,4-oxadiazol	α/β (2/3)	500,2585	-	-	CF ₃ COOH
4	2-metilo-1,3,4-oxadiazol	α	500,2029	-	-	CF ₃ COOH
5	2-metilo-1,3,4-oxadiazol	β	500,2021	215-218	-	CF ₃ COOH
6	5(4-metoxifenil)4-(2,2,2-trifluoroetil)1,2,4-triazol	β	673,2482	274-276	- 72 (c=0.5, CH ₃ OH)	CF ₃ COOH

Actividad biológica

Los compuestos de acuerdo con la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto analgésico.

- 5 Se han realizado ensayos que consisten en medir la actividad in vivo de los compuestos de la invención sobre una respuesta refleja nociceptiva. En este enfoque, la latencia de la respuesta refleja nociceptiva del animal se mide como testigo del dolor.

Prueba de "Retirada de la Cola"

Modo de operación

- 10 Se ha determinado la actividad analgésica por la prueba de "Retirada de la Cola" en ratón macho Swiss (Iffa Credo). Esta prueba está basada en el reflejo nociceptivo espontáneo de retirada de la cola del animal provocada por un estímulo térmico doloroso (fuente infrarroja). La prueba de la "Retirada de la Cola" (prueba de D'Amour y Smith, 1941, Pharmacol Exp Ther; 72: 74-79) consiste, tras la administración de un producto, en colocar la cola de un ratón en el punto focal de la fuente infrarroja de manera que se produce un estímulo térmico nociceptivo (temperatura de superficie de aproximadamente 55-60°C). El tiempo de reacción (TR) del ratón (latencia entre el momento en que se
- 15 dispara el haz luminoso y el momento en que el ratón retira su cola) se ha medido por duplicado a tiempos diferentes que varían de 20 minutos a 120 minutos tras la administración del producto. La intensidad de calor se regula de manera que ese reflejo de retirada esté comprendido entre 0,5 y 3,5 segundos en animales testigos y representa arbitrariamente el criterio para una analgesia mínima (0 %). Se han realizado dos medidas de tiempo de reacción antes de la administración del producto para cada ratón y permiten establecer un tiempo de medida de base. Se ha
- 20 elegido un tiempo máximo de 8 segundos como tiempo máximo de reacción de manera que no se induzca daño tisular por quemadura en los animales y representa arbitrariamente el criterio para una analgesia máxima (100 %). El tiempo de reacción se aumenta por los analgésicos con respecto a un animal testigo que no recibe tratamiento. Los productos se han administrado por vía subcutánea y oral a dosis comprendidas entre 1,25 y 30 mg/kg (expresadas como sal).

25 Resultados

Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención se presentan en la tabla 2, en la que figuran los datos siguientes:

- el porcentaje de actividad analgésica máxima (índice de % MPE máx.) obtenido para cada compuesto (a una dosis probada),
- 30 • la DE₅₀ (expresada en mg/kg) correspondiente a la dosis eficaz para cada compuesto por la que se ha obtenido una analgesia de 50%; esta se calcula a un tiempo dado tras la administración de los compuestos; y
- la duración de la acción analgésica a una dosis dada.

El porcentaje de actividad analgésica (% MPE) se determina por la fórmula siguiente:

35
$$\% \text{ MPE} = (\text{TR}_{\text{post-administración}} - \text{TR}_{\text{pre-administración}}) * 100 / (\text{TR}_{\text{máx}} - \text{TR}_{\text{pre-administración}})$$

Tabla 2

N°	Compuesto (R1 y tipo de anómero implicado)	%MPE máx (dosis, mg/kg, sc)	DE ₅₀ 60 min. post-administración, mg/kg	Duración de la acción, minutos (dosis, mg/kg. sc)
1	(tetrazol α /β)	50 (10)	10	>120 (10)
2	(tetrazol β)	100 (1,25)	< 1,25	>120 (1,25)
3	(2-metil-1,3,4-oxadiazol α/β)	100 (5)	3,2	>120 (5)
4	(2-metil-1,3,4-oxadiazol α)	65 (10)	8	90 (10)
5	(2-metil-1,3,4-oxadiazol β)	100 (1,25)	< 1,25	>120 (1,25)
6	(5(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol β)	-	-	-

Los resultados indican que los compuestos de acuerdo con la invención tienen actividades analgésicas potentes (>50 %) para dosis comprendidas entre 1,25 mg/kg y 10 mg/kg si se administran por vía subcutánea (medida 60 minutos post-administración) y para dosis comprendidas entre al menos 2,5 y 30 mg/kg si se administran por vía oral (medida 60 minutos post-administración).

- 5 Esas actividades analgésicas son persistentes y de largas duraciones, superiores a 120 minutos tras su administración en dosis única.

Entre los compuestos más activos cuya actividad se ha evaluado por vía oral, el compuesto nº 5 como ejemplo presenta un porcentaje de actividad analgésica máxima (índice de % MPE máx.) de 78 para la dosis de 10 mg/kg y una DE50 a 60 minutos inferior a 2,5 mg/kg.

- 10 Parece, pues, que los compuestos de acuerdo con la invención poseen una actividad analgésica.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos, en particular medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención del dolor.

- 15 Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable, o incluso un hidrato o un solvato.

- 20 Esos medicamentos encuentran su uso en terapéutica, en particular en el tratamiento y la prevención del dolor agudo o crónico, principalmente periféricos o asociados a enfermedades inflamatorias tales como la artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularidad, enfermedad de Crohn y síndrome de colon irritable, dolores neuropáticos, musculares, óseos, post-operatorios, migraña, lumbalgias, dolores asociados a los cánceres, a la diabetes o incluso al SIDA.

Los compuestos de acuerdo con la invención encuentran aún su uso en el tratamiento de las disfunciones sexuales, y en particular en el tratamiento de la eyaculación precoz en el hombre, para las que se ha mostrado la actividad de compuesto de tipo antálgico.

- 25 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

- 30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, intraocular, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

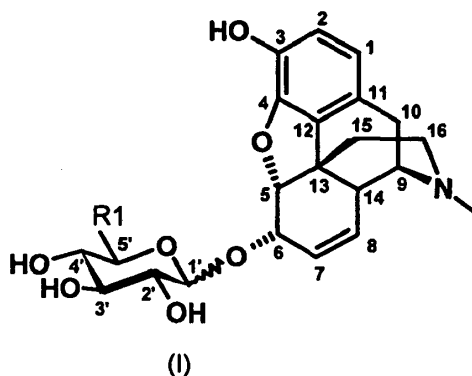
- 35 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

- 40 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención1	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):

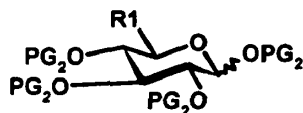


en la que:

- 5 R1 es un grupo heterocíclico aromático de 5 eslabones eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno y los grupos alquilo(C₁-C₄), halógeno, hidroxilo, oxo, haloalquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄), aril-alquilo(C₁-C₄) y arilo, estando dicho grupo arilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxilo y alquilo(C₁-C₄),
- 10 en forma de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato.
2. Compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto presenta una o varias de las características siguientes:
- o el grupo heterocíclico aromático se elige entre los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol y tiadiazol, y
 - 15 o cuando el grupo heterocíclico aromático se sustituye con uno o varios grupos, dicho grupo se elige entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo, metoxifenilo, etoxifenilo, propoxifenilo y butoxifenilo.
3. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:
- 20 • dicho grupo heterocíclico aromático se elige entre los grupos tetrazol, triazol y oxadiazol, y
 - cuando dicho grupo heterocíclico aromático se sustituye con uno o varios grupos, dicho grupo se elige entre los grupos metilo, trifluoroetilo y p-metoxifenilo.
4. Compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se elige entre:
- 25 o morfina-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)-α/ β-D-xilopiranosido (1/1),
 - o morfina-6-il 5-C-(tetrazol-5-il)- β-D-xilopiranosido
 - o morfina-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-α/ β-D-xilopiranosido (2/3)
 - o morfina-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)-α-D-xilopiranosido
 - o morfina-6-il 5-C-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β-D-xilopiranosido y
 - 30 o morfina-6-il 5-C-[5-(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]- β-D-xilopiranosido.
5. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).
6. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35

7. Utilización de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención del dolor.

8. Compuesto de fórmula general (III):



(III)

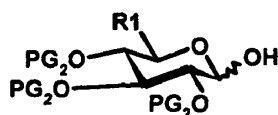
5 en la que:

- o R1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y
- o PG₂ representa un grupo benzoílo.

9. Compuesto de fórmula general (III) de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque R1 se elige entre los grupos tetrazol, 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol, 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol y 5(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil) 1,2,4-triazol.

10

10. Compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

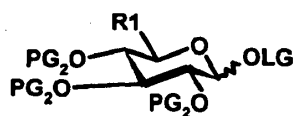
en la que:

- o R1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y

15 o PG₂ representa un grupo benzoílo.

11. Compuesto de fórmula general (IV) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque R1 se elige entre los grupos 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol, 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol y 5(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil) 1,2,4-triazol.

12. Compuesto de fórmula general (V):



(V)

20

en la que:

- o R1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1
- o PG₂ representa un grupo benzoílo, y
- o LG representa un grupo tricloroacetimidato.

25 13. Compuesto de fórmula general (V) de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque R1 se elige entre los grupos 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol, 1,2,3,4-tetra-O-benzoil-5-C-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol y 5(4-metoxifenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil) 1,2,4-triazol.