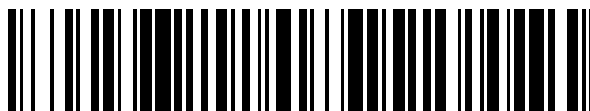


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 480 390**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/26** (2006.01)

**C07D 221/28** (2006.01)

**C07D 489/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006** **E 06800266 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 1924559**

54 Título: **2,6-metano-3-benzazocinas 8-carboxamido sustituidas y morfano 3-carboxamido sustituidos como ligandos de los receptores opioides**

30 Prioridad:

**21.07.2005 US 701407 P**

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

**28.07.2014**

73 Titular/es:

**RENSELAER POLYTECHNIC INSTITUTE  
(100.0%)  
OFFICE OF TECHNOLOGY  
COMMERCIALIZATION, 110 8TH STREET  
TROY, NY 12180, US**

72 Inventor/es:

**WENTLAND, MARK**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 480 390 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

2,6-metano-3-benzazocinas 8-carboxamido sustituidas y morfano 3-carboxamido sustituidos como ligandos de los receptores opioides

## 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

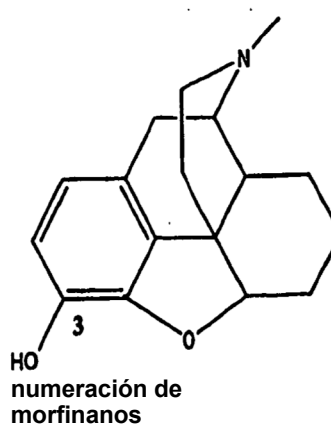
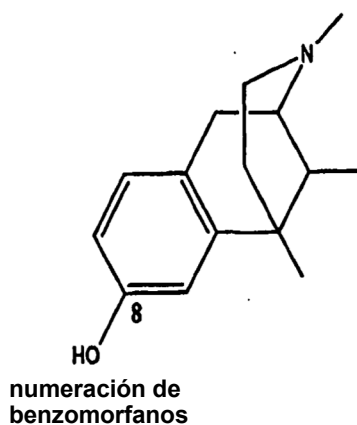
Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional US 60/701.407 presentada el 21 de julio de 2005.

## Campo de la invención

10 La invención se refiere a compuestos de unión a los receptores opioides que contienen carboxamidas con sustituyentes grandes en el nitrógeno de la carboxamida. Los compuestos son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, agentes antiobesidad, antitusivos, medicaciones anticocaína y antiadicción.

## Antecedentes de la invención

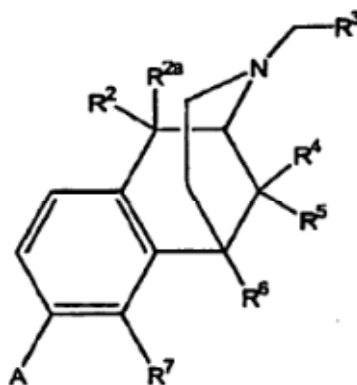
15 Los opiáceos han sido objeto de intensas investigaciones desde el aislamiento de la morfina en 1805, identificándose miles de compuestos que tienen actividad opiácea o similar a la de los opiáceos. Muchos compuestos que interactúan con los receptores opioides, incluyendo aquellos utilizados para la analgesia (por ejemplo morfina) y para tratar la drogadicción (por ejemplo naltrexona y ciclazocina) en humanos, tienen una utilidad limitada debido a la escasa biodisponibilidad oral y a su rápida eliminación del cuerpo. Se ha comprobado que en muchos casos esto se debe a la presencia del grupo 8-hidroxilo (OH) de las 2,6-metano-3-benzazocinas, también conocidas como benzomorfanos [por ejemplo ciclazocina y EKC (etilcetociclazocina)] y el grupo 3-OH correspondiente en los morfinaños (por ejemplo morfina).



25 La alta polaridad de estos grupos hidroxilo retrasa la absorción oral de las moléculas parentales. Además, el grupo 8-OH (ó 3-OH) es propenso a sulfonación y glucuronidación (metabolismo de Fase II), facilitando en ambos casos una excreción rápida de los compuestos activos y, por tanto, conduciendo a vidas medias desventajosamente cortas de los compuestos activos. Hasta las publicaciones de Wentland en 2001, la experiencia en la técnica de los últimos setenta años había consistido invariablemente en que la eliminación o la sustitución del grupo 8-OH (ó 3-OH) producía compuestos farmacológicamente inactivos.

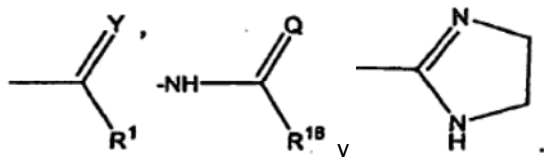
30 La patente US 6.784.187 (de Wentland) reveló que el OH fenólico de los opioides podía reemplazarse por CONH<sub>2</sub>. En series de opioides de ciclazocina se demostró que la 8-carboxamidociclazocina (8-CAC) tenía alta afinidad por los receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ . En estudios *in vivo*, la 8-CAC demostró una alta actividad antinociceptiva, con una duración del efecto mucho más larga que la ciclazocina (15 horas frente a 2 horas) cuando se administraban ambas a ratones a dosis de 1 mg/kg ip. Los estudios preliminares de relación estructura-actividad en el caso de la 8-CAC revelaron que la monosustitución del nitrógeno carboxamida por metilo o fenilo reducía la afinidad de unión a los receptores  $\mu$  de cobayas en un factor 75 y 2313, respectivamente, mientras que la desmetilación del grupo carboxamida reducía la afinidad de unión en un factor 9375. El descubrimiento de que la sustitución del nitrógeno carboxamida tenía un efecto tan perjudicial sugería que el NH<sub>2</sub> de la amida era crítico para la unión a opioides.

La WO02/36573 describe compuestos de unión a los receptores opioides que contienen carboxamidas, formamidas, tiocarboxamidas e hidroxiamidinas, y que son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, agentes antiobesidad, antitusivos, medicaciones anticocaína y antiadicción. Los compuestos son 2,6-metano-3-benzazocinas 8-sustituidas de la siguiente estructura general:



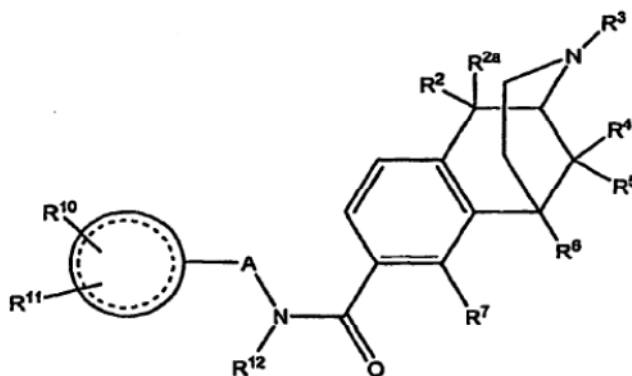
5

donde A se selecciona de entre  $-CH_2-OH$ ,  $CH_2-NH_2$ ,  $-CH-SH$ ,  $-NHSO_2$ -(alquilo inferior),



### Sumario de la invención

- 10 Nosotros hemos comprobado ahora que el nitrógeno de la carboxamida puede estar sustituido con grupos bastante grandes y relativamente apolares, y que estos compuestos tienen una excelente capacidad de unión a opioides y, probablemente, alta estabilidad metabólica. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, antipruriginosos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, agentes anoréxicos y como tratamientos para la hiperalgesia, drogadicción, depresión respiratoria, discinesia, dolor
- 15 (incluyendo dolor neuropático), síndrome del intestino irritable y trastornos de motilidad gastrointestinal. El concepto "drogadicción" tal como se utiliza aquí incluye la adicción al alcohol y a la nicotina. En la literatura existen pruebas de que los compuestos también pueden ser útiles como inmunosupresores y antiinflamatorios y para reducir los daños isquémicos (cardioprotección), para mejorar el aprendizaje y la memoria y para tratar la incontinencia urinaria.
- 20 En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula:



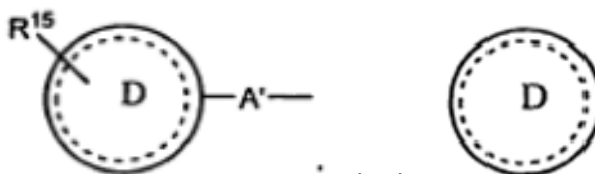
donde



es un residuo arilo o heteroarilo de uno a tres anillos;

## ES 2 480 390 T3

- A es  $(\text{CH}_2)_n$ , pudiendo reemplazarse uno o más  $\text{CH}_2$  por  $-\text{O}-$ , cicloalquilo o  $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ;
- $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{1b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y alquiltio( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{2a}$  son ambos hidrógeno o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^{2a}$  juntos son  $=\text{O}$ ;
- 5  $\text{R}^3$  se selecciona entre hidrógeno y un hidrocarburo( $\text{C}_1\text{-C}_8$ );
- $\text{R}^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ) y alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ) sustituido con hidroxí o carbonilo;
- $\text{R}^5$  es alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )
- $\text{R}^6$  es alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- 10  $\text{R}^7$  se selecciona entre hidrógeno e hidroxilo; o
- $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  pueden formar conjuntamente de uno a tres anillos, dichos anillos teniendo sustituciones adicionales opcionales:
- $\text{R}^{10}$  es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alquiltio( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- 15



- $\text{R}^{11}$  es H o heteroarilo de uno a tres anillos; ; donde es un grupo arilo o heteroarilo de uno a tres anillos;
- $\text{A}'$  es  $(\text{CH}_2)_m$ , donde uno o más  $\text{CH}_2$  pueden reemplazarse por  $-\text{O}-$ , cicloalquilo,  $-\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$  o  $-\text{NH}-$ ;
- 20  $\text{R}^{12}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- $\text{R}^{15}$  es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alquiltio( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- $m$  es cero o un número entero de 1 a 6; y
- 25  $n$  es 2;

y donde

- “arilo” y “heteroarilo” se refieren a un anillo aromático de 5 o 6 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; a un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o a un sistema de anillo tricíclico de 13 o 14 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S;
- 30

“cicloalquilo” se refiere a un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono;

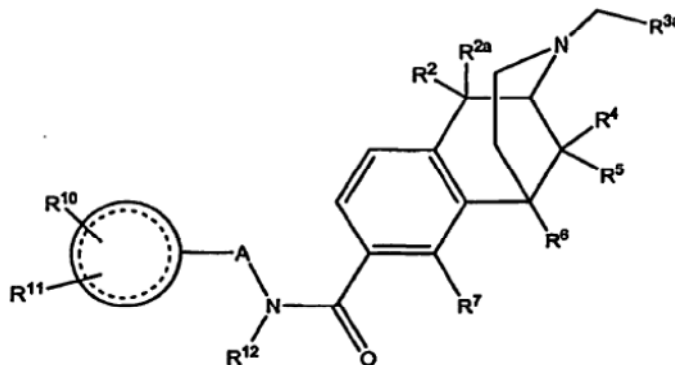
- “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo o arilo donde uno a dos átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 35

y donde “sustitución adicional opcional” significa que hasta 3 átomos H se reemplazan por halógeno, hidroxilo, alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), carboxilo, carboalcoxi, carboxamido, ciano, carbonilo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ , alquiltio,

sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, o fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi sustituido.

Subclases de la anterior estructura incluyen:

- 5 II. 2,6-metano-3-benzazocinas de la estructura arriba mostrada donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  no forman anillos adicionales:



donde

$R^{3a}$  se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo( $C_1-C_7$ ), heterociclilo e hidroxialquilo;

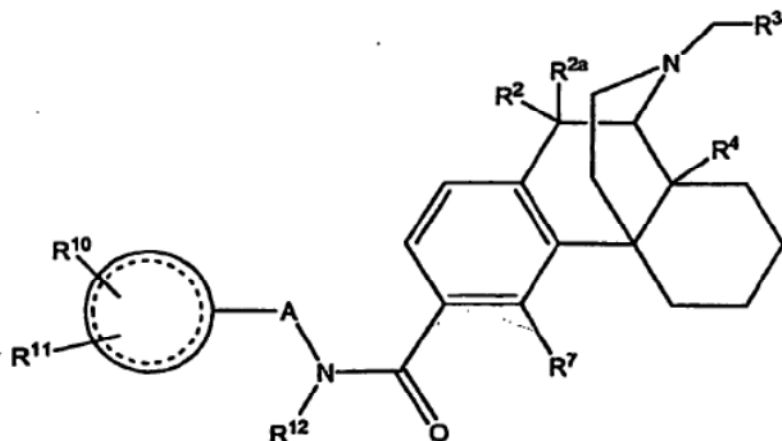
- 10  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

$R^5$  es alquilo( $C_1-C_6$ )

$R^6$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); y

$R^7$  es hidrógeno o hidroxilo.

III. morfinaos donde  $R^5$  y  $R^6$  forman un anillo:

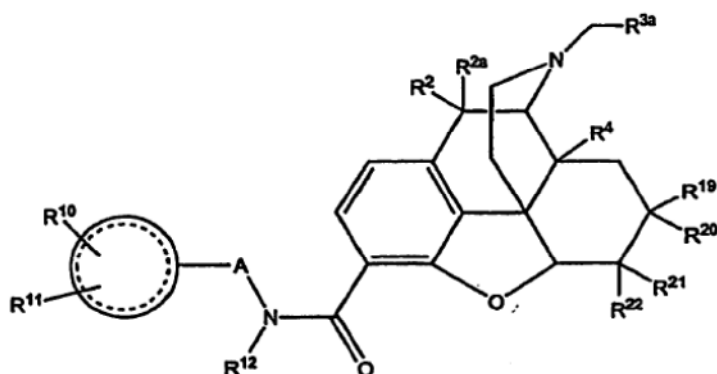


15

donde

$R^{3a}$  se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo( $C_1-C_7$ ), heterociclilo e hidroxialquilo; y  $R^7$  es H u OH.

- 20 IV. morfinaos donde  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  forman dos anillos:



donde

R<sup>3a</sup> se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclilo e hidroxialquilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo, amino o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>20</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

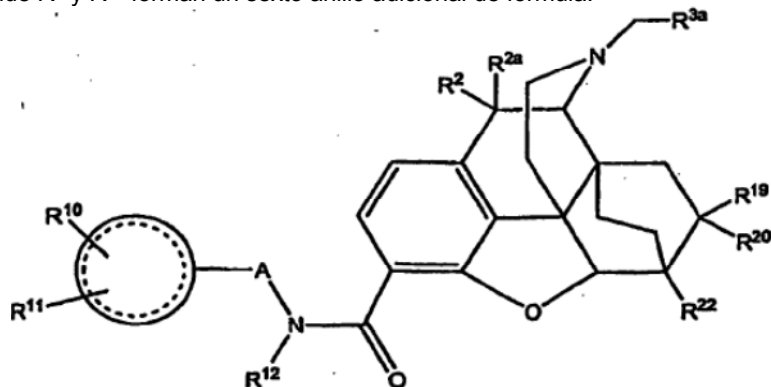
R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> juntos forman un anillo carbocíclico espirocondensado de 5 a 10 carbonos;

R<sup>21</sup> es hidrógeno;

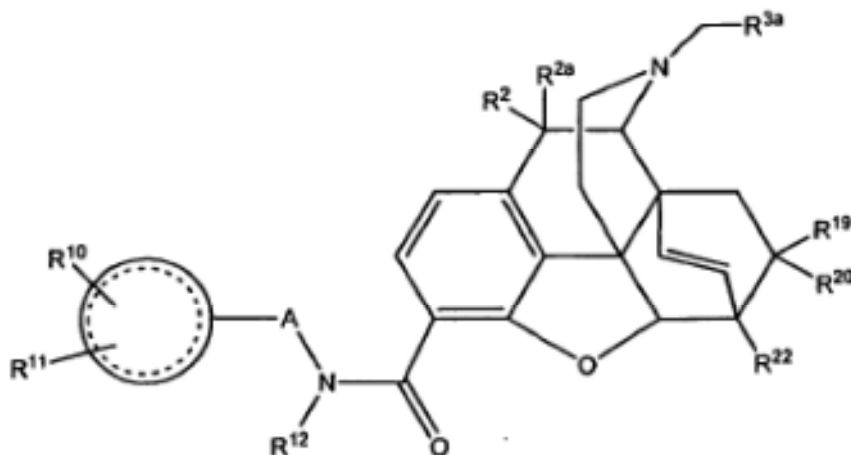
R<sup>22</sup> se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; o

10 R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> juntos forman un carbonilo o un sustituyente vinilo; o juntos R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman un sexto anillo y

V. morfinanos donde R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman un sexto anillo adicional de fórmula:



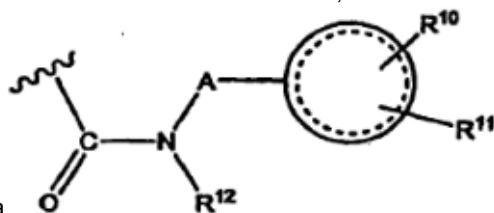
15 VI. morfinanos donde R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman un anillo adicional de fórmula:



donde R<sup>19</sup> es hidrógeno; R<sup>20</sup> es hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>22</sup> es alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otro aspecto, se describe un método para preparar un segundo compuesto que interactúa con un receptor opioide, siendo conocido un primer compuesto que interactúa con un receptor opioide. Cuando el primer

compuesto contiene un hidroxilo fenólico, el método comprende convertir el hidroxilo fenólico en un grupo de



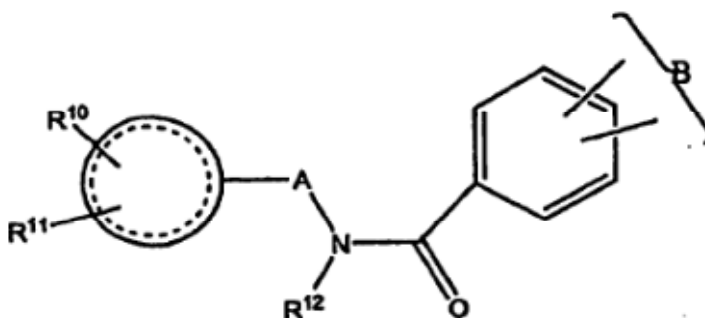
estructura Q, a la que en adelante se designará a menudo como Q.

5 En otro aspecto, se describen métodos para inhibir, provocar o mejorar las respuestas mediadas por un receptor opioide, métodos que comprenden:

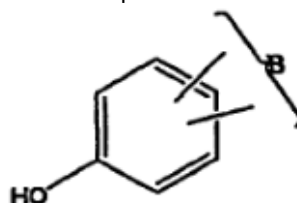
- a) Proporcionar un primer compuesto que inhibe, provoca o mejora una respuesta del receptor opioide;
- b) Preparar un segundo compuesto que interactúa con un receptor opioide convirtiendo un grupo hidroxilo fenólico del primer compuesto en el grupo descrito anterior Q; y
- c) Poner en contacto el segundo compuesto con el receptor opioide.

10

En otro aspecto, se describe un método para tratar una enfermedad mediante la alteración de una respuesta mediada por un receptor opioide. El método comprende poner en contacto con el receptor opioide un compuesto de fórmula



15 donde B representa el residuo apropiado de un compuesto conocido de fórmula



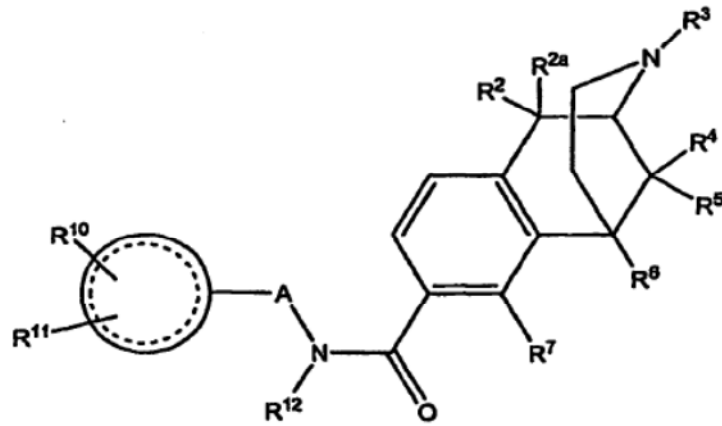
y el compuesto conocido de tal fórmula altera una respuesta mediada por un receptor opioide.

### Descripción detallada de la invención

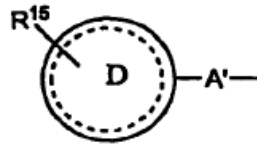
20 Gracias a muchos años de estudios SAR se sabe que el hidroxilo de los morfinaos y benzomorfanos interactúa con un sitio específico del receptor opiáceo. Ahora hemos comprobado sorprendentemente que el hidroxilo puede reemplazarse por un residuo carboxamida muy grande. Una gama bastante amplia de carboxamidas presenta unión en el rango deseado por debajo de 25 nanomolar.

25 Dado que los hidroxilos fenólicos de los benzomorfanos y morfinaos se pueden convertir químicamente en carboxamidas por el método simple, flexible y práctico descrito en las patentes US 6.784.187 y 7.057.035, se abre una puerta a toda una familia de nuevos agentes terapéuticos, muchos de los cuales se derivan directamente de la aplicación de los principios aquí expuestos a agentes terapéuticos conocidos, que se basan en la unión a los opioides por su actividad. Además, dado que el receptor parece admitir cierta variación en Q, se puede considerar la posibilidad de modular adicionalmente la especificidad por el receptor, la afinidad y la distribución en los tejidos mediante la variación de las propiedades de los sustituyentes arilo.

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

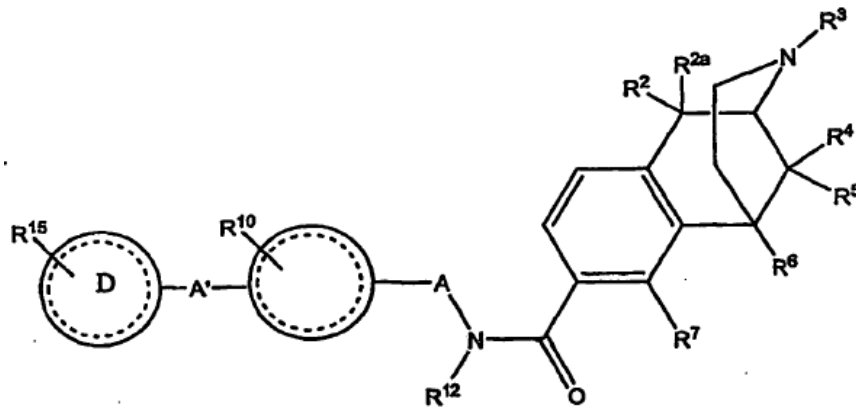


de acuerdo con la reivindicación 1.

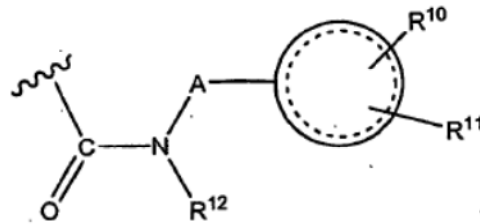


5 En una subclase principal, R<sup>11</sup> es similares de fórmula:


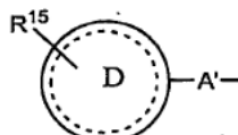
y los compuestos son bifenilos, diaril éteres y



Valores preferentes de Q



10 son aquellos donde

a)  es fenilo, R<sup>10</sup> es hidrógeno y R<sup>11</sup> es  de modo que R<sup>11</sup> representa piridilo, fenilo, halofenilo, metilfenilo, metoxifenilo (en todos ellos A' es un enlace directo) y fenoxi (siendo A' igual a -O-);





b) se selecciona entre fenilo, naftilo, fluorenilo, carbazol, dibenzofurano y dibenzotiofeno,  $R^{10}$  es hidrógeno, metoxi, halógeno o metilo; y  $R^{11}$  es hidrógeno;

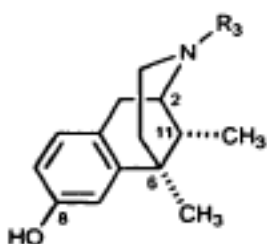


c) es piridinilo,  $R^{10}$  es hidrógeno y  $R^{11}$  se selecciona entre fenilo, halofenilo, metilfenilo, metoxifenilo y fenoxi.

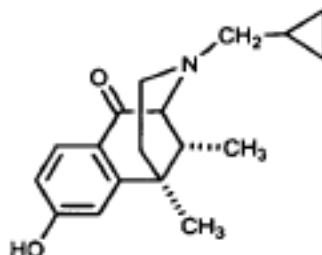
- 5 En la técnica se sabe que los compuestos que son agonistas  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  tienen actividad analgésica; los compuestos agonistas  $\mu$  tienen actividad antidiarreica y son útiles para tratar la discinesia; los antagonistas  $\mu$  y los agonistas  $\kappa$  son útiles para tratar la adicción a la heroína, cocaína, alcohol y nicotina; los agonistas  $\kappa$  también son agentes antipruriginosos y son útiles para tratar la hiperalgesia. Recientemente se ha comprobado [Peterson y col., Biochem. Pharmacol. 61, 1141-1151 (2001)] que los agonistas  $\kappa$  también son útiles para tratar infecciones retrovirales. En general, los isómeros dextrógiros de los morfínicos de tipo III arriba mostrados son útiles como antitusivos y anticonvulsivos.

En los siguientes gráficos se muestran ejemplos de ligandos de receptores opioides que tienen alta afinidad conocida. La sustitución de OH por Q en estos compuestos produce compuestos que tienen una actividad muy similar y mayor biodisponibilidad.

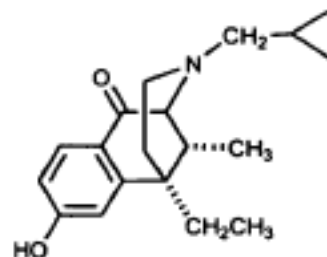
- 15 **Gráfico 1 Ligandos de Receptores Opioides - Benzomorfinanos (también conocidos como 2,6-metano-3-benzazocinas)**



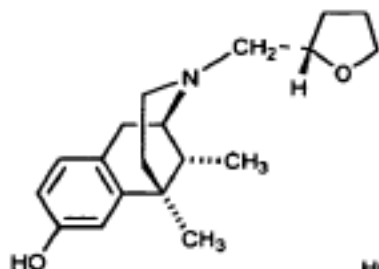
Ciclazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  Cetociclazocina



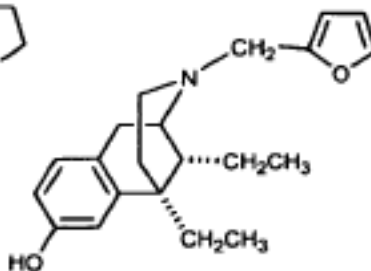
Etilcetociclazocina (EKC)



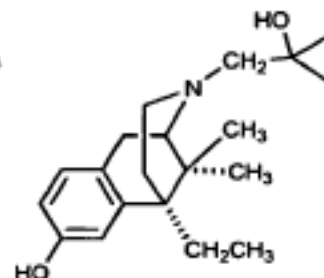
- 20 Metazocina,  $R_3 = \text{CH}_3$   
 Fenazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$   
 SKF 10,047,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$   
 Pentazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$   
 (todos racémicos)



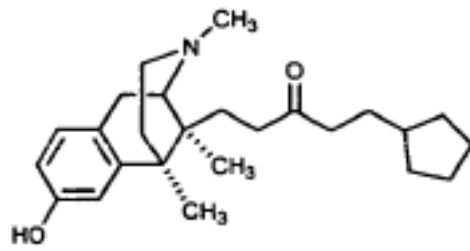
- 25 MR2034 - estructura de núcleo "Merz" (opt. activo)



MR2266



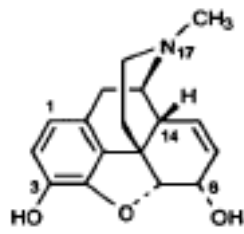
Bremazocina



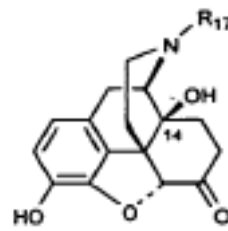
WIN 44,441

Gráfico 2 Ligandos de Receptores Opioides - Morfina y Morfinanos

5

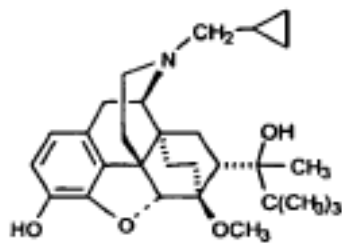


Morfina

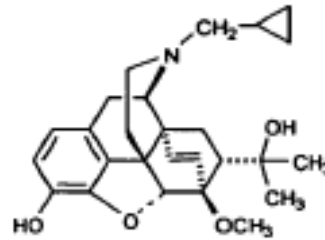


Naltrexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$   
 Naloxona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=CH}_2$   
 Nalmexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=C(CH}_3)_2$   
 Oximorfona;  $R_{17} = \text{CH}_3$

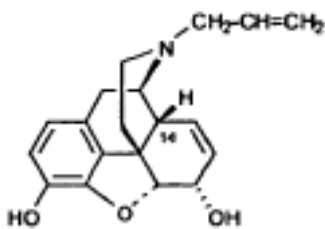
10



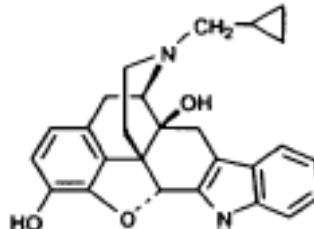
Buprenorfina



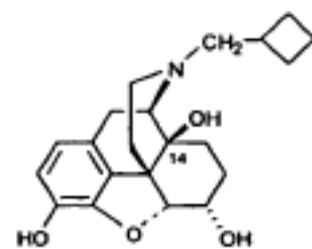
Diprenorfina  
 Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



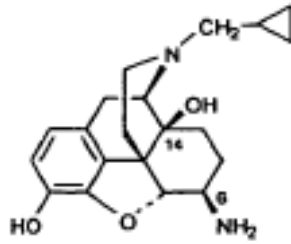
Nalorfina



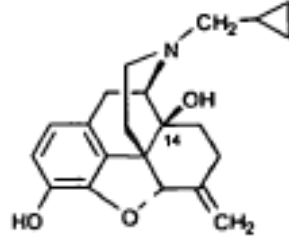
Naltrindol



Nalbufina

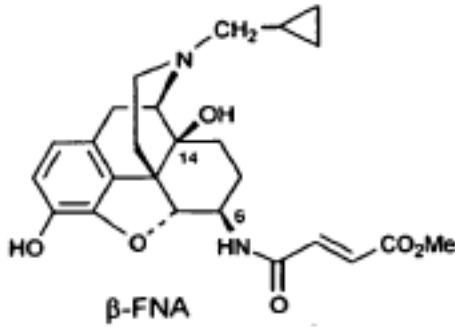


$\beta$ -naltrexamina

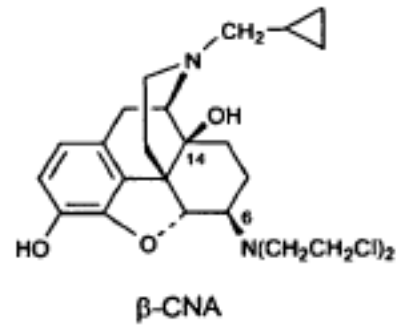


Nalmefeno

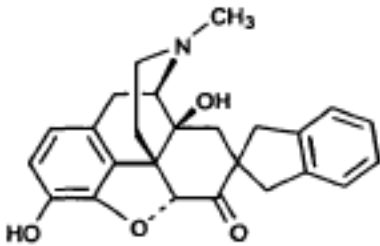
Gráfico 2 (continuación) Ligandos de Receptores Opioides - Morfina y Morfinanos



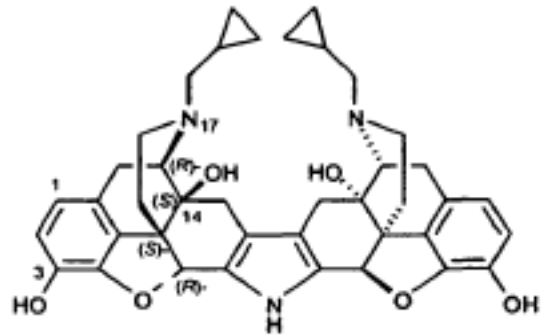
$\beta$ -FNA



$\beta$ -CNA

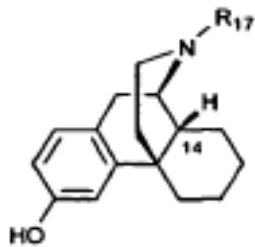


SIOM (agonista  $\delta$ )



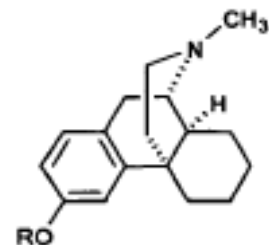
*nor*-BNI (norbinaltorfimina)  
N° Reg. = 105618-26-2

5



Levorfanol; R<sub>17</sub> = CH<sub>3</sub>  
Ciclorfanol; R<sub>17</sub> = CH<sub>2</sub>-c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>  
MCL 101; R<sub>17</sub> = CH<sub>2</sub>-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>  
Butorfanol; R<sub>17</sub> = CH<sub>2</sub>-c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>  
y 14-OH  
Núcleo híbrido Merz-morfinano; R<sub>17</sub> =  
CH<sub>2</sub>(S)-tetrahydrofurfurilo

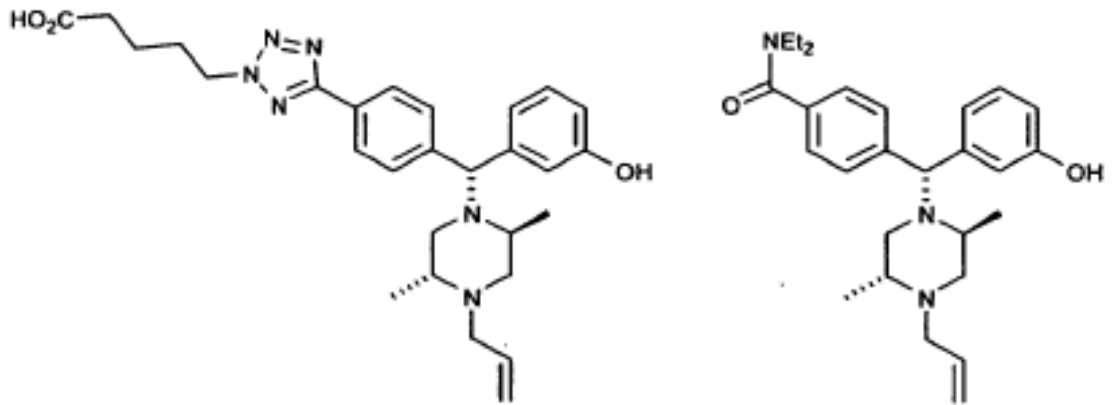
10



Dextromorfano; R = CH<sub>3</sub>  
Dextrofanol; R = H  
(nota: estequiometría "opuesta")

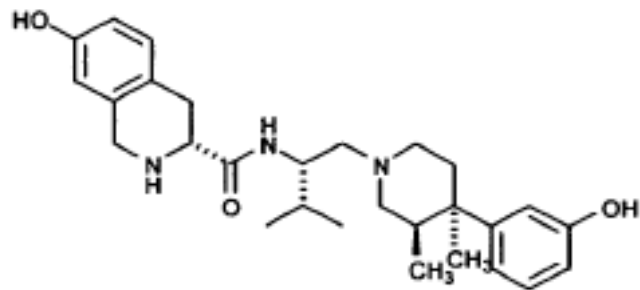
15

Gráfico 3. Ligandos de Receptores Opioides - Diversos



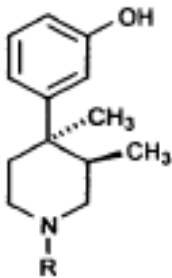
Número de Registro 216531-48-5

Número de Registro 155836-52-5

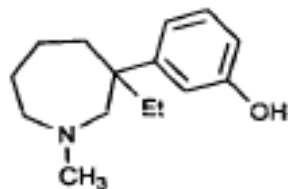


5

Número de Registro 361444-66-8

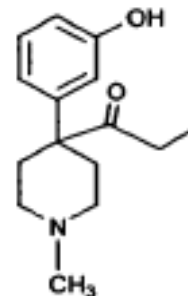


R = CH<sub>3</sub>; Número de Registro: 69926-34-7  
 R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; N° de Registro: 119193-09-8  
 R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>Ph)CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; N° Registro: 156130-44-8  
 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Número de Registro: 151022-07-0  
 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-2-tienilo; Número de Registro: 149710-80-5

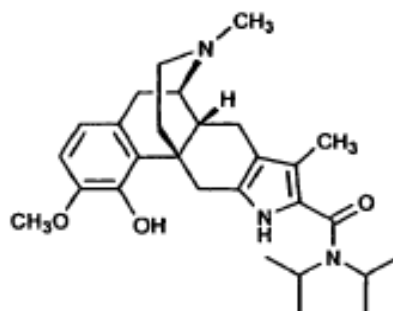


Meptazinol

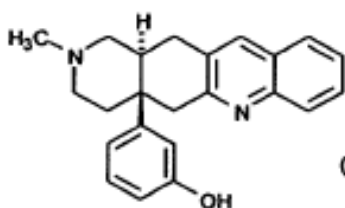
Número de Registro 59263-76-2



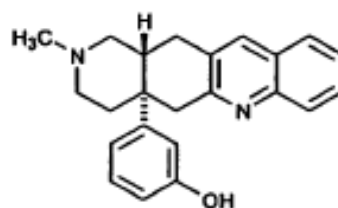
Cetobemidona



Número de Registro 177284-71-8



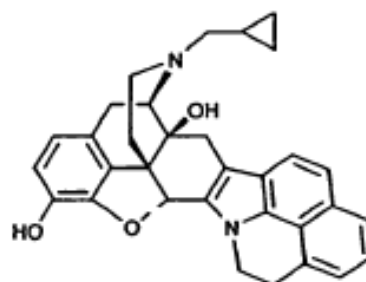
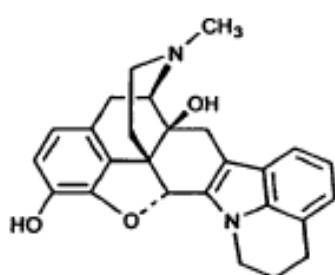
(+) - TAN 67



(-) - TAN 67

5 Número de Registro 189263-70-5

Número de Registro 173398-79-3



10 En Aldrich, J.V. "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M. E. Wolff ed., John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44, se describen otros receptores opioides. En todos los anteriores compuestos excepto en dos hay un OH fenólico simple que debe reemplazarse por Q de acuerdo con la presente invención. En la norbinaltorfimina y 361444-66-8 hay dos OH fenólicos, reemplazándose cualquiera de los dos o los dos por Q.

15 Hemos examinado la unión a los receptores opioides de una serie de análogos de compuestos conocidos que interactúan con los receptores opioides donde el OH se ha reemplazado por el grupo Q mostrado en las Tablas 1-3. Los ensayos de unión utilizados para examinar los compuestos son similares a los previamente descritos por Neumeyer y col., Design and Synthesis of Novel Dimeric Morphinan Ligands for  $\kappa$  and  $\mu$  Opioid Receptors, J. Med. Chem. 2003, 46, 5162. Las proteínas de membrana de las células CHO que expresaban de forma estable un tipo de receptor opioide humano se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de [ $^3$ H]-U69,593<sup>10</sup> ( $\kappa$ ) 1 nM, [ $^3$ H]-DAMGO<sup>11</sup> ( $\mu$ ) 0,25 nM o [ $^3$ H]-naltrindol<sup>12</sup> ( $\delta$ ) 0,2 nM a un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 a 25°C. Con [ $^3$ H]-U69,593 y [ $^3$ H]-DAMGO se utilizaron tiempos de incubación de 60 minutos. Debido a una asociación más lenta del [ $^3$ H]-naltrindol con el receptor, con este radioligando se aplicaron 3 horas de incubación. Las muestras incubadas con [ $^3$ H]-naltrindol también contenían MgCl<sub>2</sub> 10 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM. La unión no específica se midió mediante adición de naloxona 10  $\mu$ M. La unión finalizó filtrando las muestras a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32 utilizando un cosechador celular Brandel de 48 pocillos. A continuación, los filtros se lavaron tres veces con 3 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, y se realizó un recuento en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint A. Para la unión de [ $^3$ H]-naltrindol y [ $^3$ H]-U69,593, los filtros se empaparon en 0,1% polietilénimina durante al menos 60 minutos antes de su uso. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon mediante mínimos cuadrados adaptados a un análisis logaritmo-probit. Los valores K<sub>i</sub> de los compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación  $K_i = (IC_{50}) / (1 + S)$ , siendo S = (concentración de radioligando) / (K<sub>d</sub> de radioligando)<sup>13</sup>. Los datos corresponden a la media  $\pm$  SEM (error estándar de la media) de al menos tres experimentos realizados por triplicado.

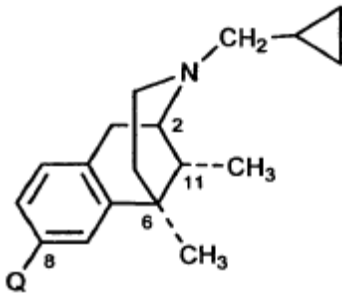
20

25

30

5 *Ensayos de Unión de [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S.* En un volumen final de 0,5 ml se incubaron 12 concentraciones diferentes de cada compuesto de ensayo con 15 μg (κ), 10 μg (δ) o 7,5 μg (μ) de membranas celulares de CHO que expresaban de forma estable el receptor opioide κ, δ o μ humano. El tampón de ensayo era Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μM y NaCl 100 mM. La concentración final de [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S era de 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante adición de GTP<sub>γ</sub>S 10 μM. La unión se inició por la adición de las membranas. Después de 60 minutos de incubación a 30°C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 y se realizó un recuento en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint A. Los datos son la media E<sub>máx</sub> y valores EC<sub>50</sub> ± SEM de al menos tres experimentos independientes, realizados por triplicado. Para el cálculo de los valores E<sub>máx</sub>, la unión de [<sup>35</sup>S]-GTP<sub>γ</sub>S basal se ajustó al 0%. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides μ, se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor opioide μ con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 200 nM del agonista μ DAMGO. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides κ, se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor opioide κ con el compuesto en presencia de 100 nM del agonista κ U50,488. Para determinar si un compuesto era antagonista de los receptores δ, se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor δ con 12 concentraciones diferentes del compuesto en ensayo en presencia de 10 nM del agonista selectivo de δ SNC 80.

**Tabla 1 Subseries de ciclazocina (Ejemplos Comparativos)**

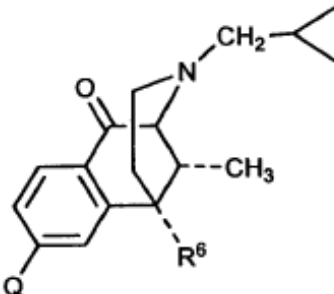
					
K <sub>i</sub> (nM ± SE (error estándar))					
Ejp. nº	Isómero óptico	Q	[ <sup>3</sup> H] DAMGO (μ)	[ <sup>3</sup> H] Naltrindol (δ)	[ <sup>3</sup> H] U69,593 (κ)
15	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,048 ± 0,0014	0,94 ± 0,045	0,33 ± 0,015
42	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,30 ± 0,036	0,74 ± 0,019	1,8 ± 0,19
43	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,26 ± 0,006	0,70 ± 0,073	2,3 ± 0,048
16	(-)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,017 ± 0,004	0,32 ± 0,08	0,046 ± 0,01
16	(-)	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,25 ± 0,31	0,24 ± 0,014	0,35 ± 0,009
17	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	7,8 ± 2,0	21 ± 0,74	11 ± 1,3
17	(±)	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	6,4 ± 0,50	9,9 ± 0,44	8,5 ± 1,07
18	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	5,8 ± 0,31	72 ± 11	2,7 ± 0,21
19	(±)-	CON(CH <sub>2</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	6,7 ± 1,7	12 ± 2,4	11 ± 0,44
44	(±)-	CONH- <u>c</u> -C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -(4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) (trans)	13 ± 0,69	20 ± 2,9	36 ± 6,8
45	(±)-	CONH- <u>c</u> -C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -(4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) (cis)	12 ± 2,4	20 ± 1,4	21 ± 4,8
46	(±)-	CONHCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )(4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	18 ± 1,1	12 ± 0,11	5 ± 1,0
47	(±)-	CONHCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	7,8 ± 0,99	7,6 ± 0,51	11 ± 0,24
48	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,084 ± 0,012	0,18 ± 0,022	1,5 ± 0,10
49	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,20 ± 0,038	0,71 ± 0,046	3,2 ± 0,67

ES 2 480 390 T3

50	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,56 ± 0,087	1,3 ± 0,19	3,8 ± 0,13
51	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,29 ± 0,075	0,72 ± 0,027	3,3 ± 0,20
52	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	4,4 ± 0,36	150 ± 6,2	19 ± 1,3
30	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,35 ± 0,021	3,5 ± 0,19	0,063 ± 0,006
29	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2,4 ± 0,33	2,5 ± 0,28	0,38 ± 0,060
53	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	1,5 ± 0,18	30 ± 1,8	5,0 ± 0,36
37	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-naftilo)	0,18 ± 0,009	0,90 ± 0,020	0,20 ± 0,056
38	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (2-naftilo)	1,9 ± 0,19	18 ± 1,2	0,18 ± 0,016
40	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (1-naftilo)	4,2 ± 0,13	24 ± 1,2	2,4 ± 0,46
41	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-naftilo)	2,4 ± 0,45	18 ± 1,0	19 ± 0,077
25	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,95 ± 0,15	5,9 ± 1,2	2,2 ± 0,14
26	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	6,7 ± 0,49	21 ± 3,1	2,4 ± 0,28
33	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,059 ± 0,017	3,2 ± 0,30	1,6 ± 0,30
35	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,63 ± 0,090	12 ± 1,9	0,85 ± 0,070
34	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,54 ± 0,16	95 ± 6,7	13 ± 0,67
54	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-piridinilo)	0,065 ± 0,0089	6,7 ± 0,58	1,8 ± 0,12
55	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-piridinilo)	0,064 ± 0,0051	8,2 ± 0,50	2,2 ± 0,043
56	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-piridinilo)	0,33 ± 0,032	9,2 ± 1,3	3,3 ± 0,089
57	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (3-piridinil-4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,61 ± 0,14	14 ± 1,2	2,6 ± 0,12
58	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-piridinil-4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,82 ± 0,095	6,5 ± 0,81	1,4 ± 0,16
59					
11	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,5 ± 0,27	59 ± 6,6	1,7 ± 0,18
12	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5 ± 0,27	47 ± 1,6	3,0 ± 0,35
60	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,3 ± 0,42	7,1 ± 0,39	0,082 ± 0,0026
61	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,7 ± 0,15	7,9 ± 0,12	1,5 ± 0,10
62	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NT	NT	NT
63	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NT	NT	NT
64	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NT	NT	NT
65	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NT	NT	NT
66	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NT	NT	NT
27	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	0,23 ± 0,032	5,9 ± 0,70	1,6 ± 0,27
67	(±)-	CONHCH(S-CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28 ± 1,4	> 10 μM	130 ± 4,0

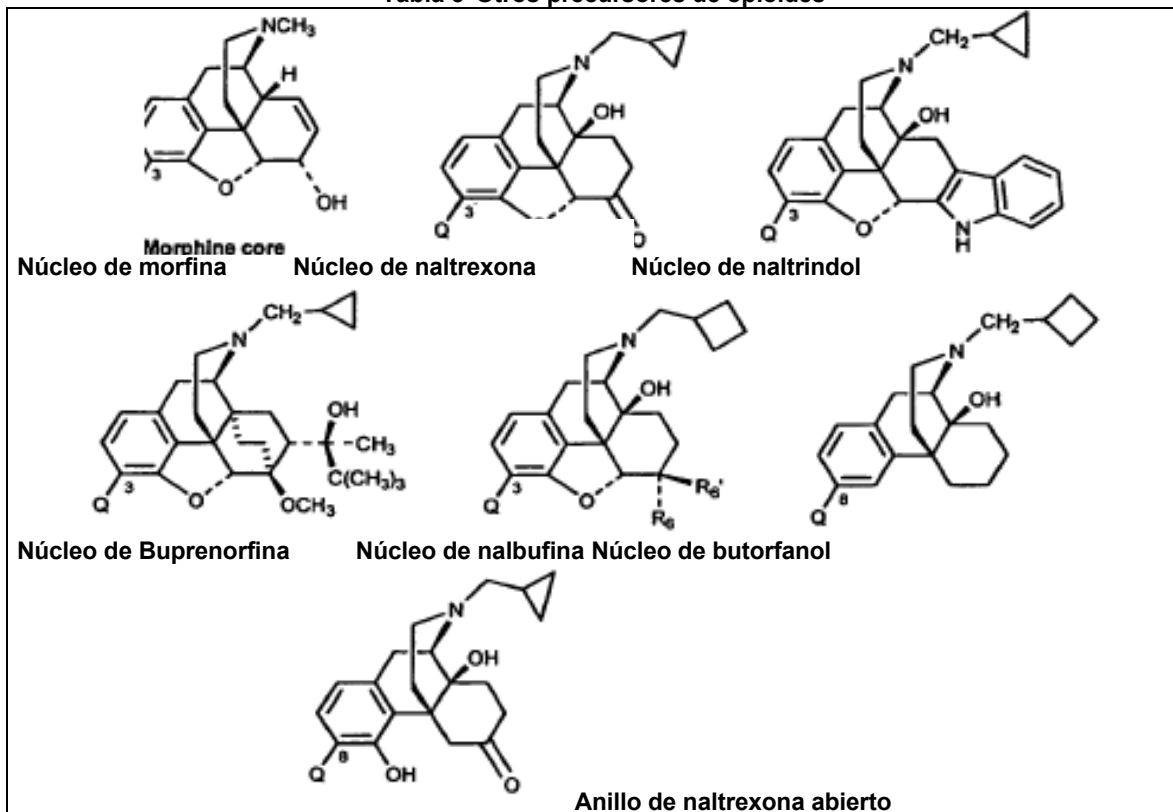
68	(±)-	CONHCH(R-CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62 ± 3,3	> 10 μM	64 ± 4,3
69	(±)-	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -3-pir	120 ± 3,6	54 ± 1,3	97 ± 3,1
13	(±)-	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-Br-3-piridinilo)			
14	(±)-	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-Br-2-pir)			

Tabla 2 Subseries ceto (Ejemplos Comparativos)

 <p style="text-align: center;">R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub> (cetociclazocina) R<sup>6</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (EKC)</p>				
Ejp.	Q =	[ <sup>3</sup> H] DAMGO (μ)	[ <sup>3</sup> H] Naltrindol (δ)	[ <sup>3</sup> H] U69,593 (κ)
20	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) (KC)	3,1 ± 1,3	3,9 ± 1,4	1,3 ± 0,072
21	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) (EKC)	4,9 ± 0,20	13 ± 2,5	5,1 ± 0,18

5

Tabla 3 Otros precursores de opioides





Ejp.	Q=CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	[ <sup>3</sup> H] DAMGO (μ)	[ <sup>3</sup> H] Naltrindol (δ)	[ <sup>3</sup> H] U69,593 (κ)
70	naltrexona	0,11±0,006	11 ± 1,1	0,31 ± 0,03
71	Q-naltrexona	1,4 ± 0,12	34 ± 4,1	22 ± 1,4
72	naltrindol	13 ± 1,1	0,13 ± 0,02	4,6 ± 0,23
73	Q-naltrindol	NT	NT	NT
74	buprenorfina	0,21±0,024	2,9 ± 0,49	0,62±0,073
75	Q-buprenorfina	1,3 ± 0,072	16 ± 1,9	120 ± 15
76	nalbufina	1,6 ± 0,37	580 ± 80	3,0 ± 0,63
77	Q-nalbufina	5,2 ± 0,07	82 ± 3,3	82 ± 5,8
78	butorfanol	0,12±0,058	12 ± 3,8	0,22±0,023
79	Q-butorfanol	0,32±0,048	0,45 ± 0,039	3,9 ± 0,47
80	anillo naltrexona abierto	17 ± 4,0	130 ± 6,6	2,2 ± 0,16
81	anillo Q-naltrexona abierto	0,71±0,091	3,7 ± 0,20	1,9 ± 0,15

- La actividad antinociceptiva se evalúa mediante el método descrito en [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264,1021-1027 (1993), página 1022]. Se espera que los valores ED<sub>50</sub> de compuestos de la invención sea inferior a 100 nmol en el test *Writhing* con ácido acético en ratones cuando son administrados i.c.v., y también se espera un aumento de la duración de acción de los compuestos de la invención en comparación con sus “precursores” al ser administrados vía i.p.

#### Definiciones

Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones en esta especificación.

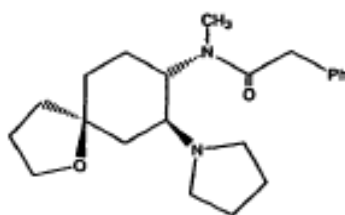
- 10 El término “alquilo” incluye estructuras hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-butilo y t-butilo, ciclobutilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son aquellos C<sub>20</sub> o inferiores. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbonilo y similares.
- 15 El término “alcoxi” o “alcoxilo” se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada, cíclica o combinaciones de ellas unidos a la estructura precursora por un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión “alcoxi inferior” se refiere a grupos de uno a cuatro carbonos.
- 20 Los términos “arilo” y “heteroarilo” significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 ó 10 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo tricíclico aromático o heteroaromático de 13 ó 14 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.
- 25 El término “arilalquilo” significa un residuo alquilo unido a un anillo arilo. Como ejemplos se mencionan bencilo, fenetilo y similares. El término “heteroarilalquilo” significa un residuo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.
- 30 El término “heterociclo” significa un grupo cicloalquilo o arilo donde uno o dos de los carbonos se ha reemplazado por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de los heterociclos. Los ejemplos de heterociclos que entran dentro del alcance de la invención incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (denominado normalmente metilendioxfenilo cuando se encuentra en forma de sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares.
- 40 La expresión “alquilo, arilo, cicloalquilo o heterocicli sustituido” se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterocicli donde hasta tres átomos de H de cada grupo se han reemplazado por halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, carboxilo, carboalcoxilo, carboxamido, ciano, carbonilo, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, o fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi sustituidos.

Prácticamente todos los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos, por lo que pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta como (R)- o (S)-. La presente invención incluye todos estos isómeros posibles y también sus formas racémicas y ópticamente puras. En general se ha comprobado que el isómero levógiro de los morfinaños y benzomorfanos es el agente antinociceptivo más potente, mientras que el isómero dextrógiro puede ser útil como agente antitusivo o antiespasmódico. Se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver empleando técnicas convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique de otro modo, los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como los Z. Del mismo modo, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

#### Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas y términos tienen en todo este documento los significados indicados a continuación:

15	Ac	=	acetilo
	BNB	=	ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
	Boc	=	t-butiloxycarbonilo
	Bu	=	butilo
	c-	=	ciclo
20	DAMGO	=	Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH <sub>2</sub> OH
	DBU	=	diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	=	diclorometano-cloruro de metileno = CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
	DEAD	=	azodicarboxilato de dietilo
	DIC	=	diisopropilcarbodiimida
25	DIEA	=	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	=	N,N-dimetilformamida
	DMSO	=	sulfóxido de dimetilo
	DPPF	=	1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
30	DVB	=	1,4-divinilbenceno
	EEDQ	=	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
	Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	GC	=	cromatografía de gases
	HATU	=	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
35	HOAc	=	ácido acético
	HOBt	=	hidroxibenzotriazol
	Me	=	metilo
	mesyl	=	metanosulfonilo
	MTBE	=	metil t-butil éter
40	NMO	=	óxido de N-metilmorfolina
	PEG	=	polietilenglicol
	Ph	=	fenilo
	PhOH	=	fenol
	PfP	=	pentafluorofenol
45	PPTS	=	p-toluensulfonato de piridinio
	PyBroP	=	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio
	ta	=	temperatura ambiente
	sat.	=	saturado
	s-	=	secundario
50	t-	=	terciario
	TBDMS	=	t-butildimetilsililo
	TFA	=	ácido trifluoroacético
	THF	=	tetrahidrofurano
	TMFO	=	ortoformiato de trimetilo
55	TMS	=	trimetilsililo
	tosyl	=	p-toluensulfonilo
	Trt	=	trifenilmetilo



U69,593 =

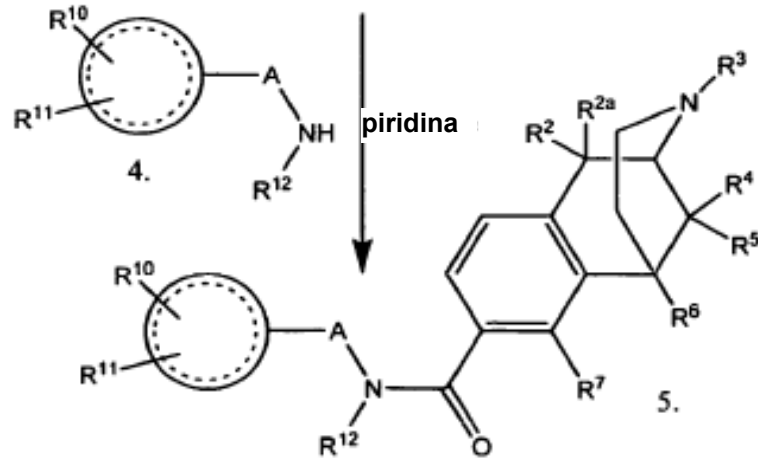
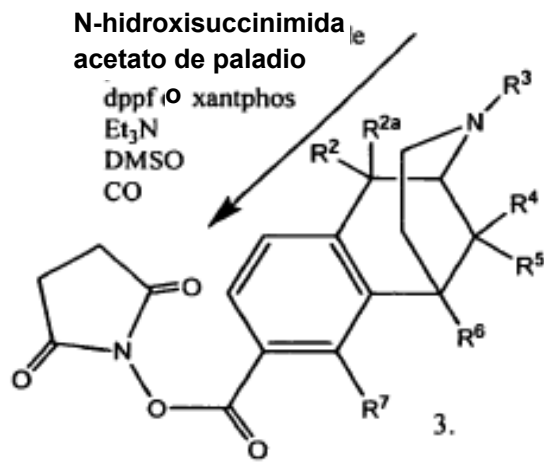
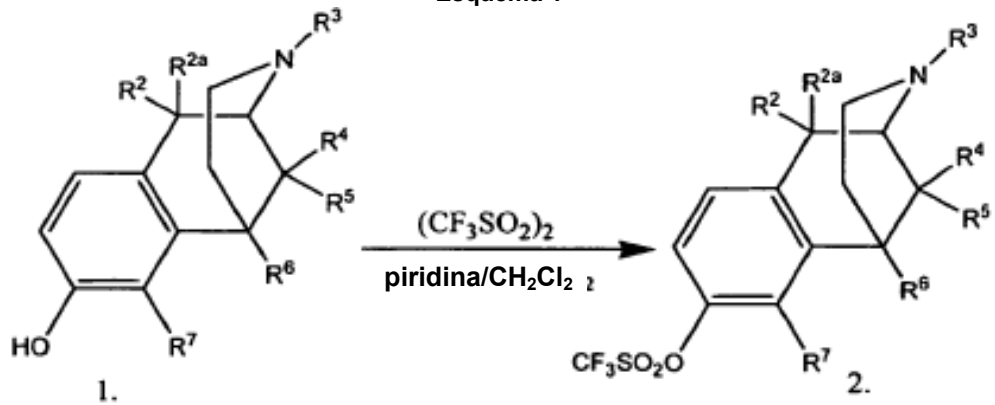
5 Puede ocurrir que residuos del sustrato de interés requieran protección y desprotección durante la conversión del fenol en el Q deseado. A lo largo de esta solicitud aparece terminología relacionada con “protección”, “desprotección” y funcionalidades “protegidas”. Los expertos en la técnica conocen bien esta terminología, que se utiliza en el contexto de procesos que implican tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En este contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante un paso de proceso en el que ésta reaccionaría en otro caso, pero en el que la reacción no es deseable. El grupo protector impide la reacción en ese paso, pero se puede eliminar después para dejar expuesta la funcionalidad original. La retirada o “desprotección” tiene lugar una vez completa la reacción o las

10 reacciones en las que dicha funcionalidad habría podido interferir. En consecuencia, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como más abajo, el experto en la materia puede imaginar fácilmente qué grupos serían adecuados como “grupos protectores”. En libros de texto clásicos en el campo de la química, por ejemplo en *Protective Groups in Organic Synthesis*, de T. W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991], se describen grupos adecuados para este fin.

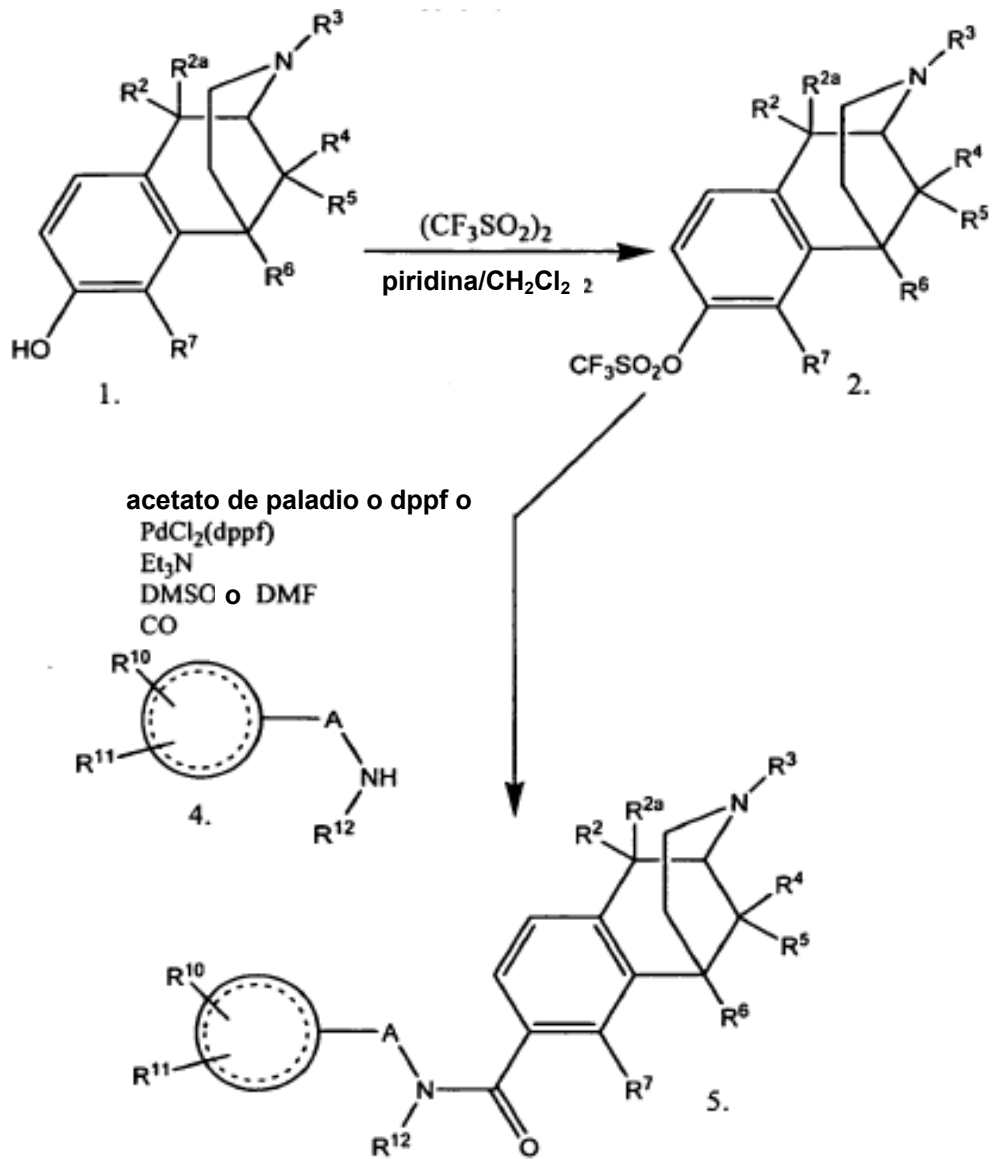
15

Los compuestos de la invención se sintetizan por una de las siguientes vías:

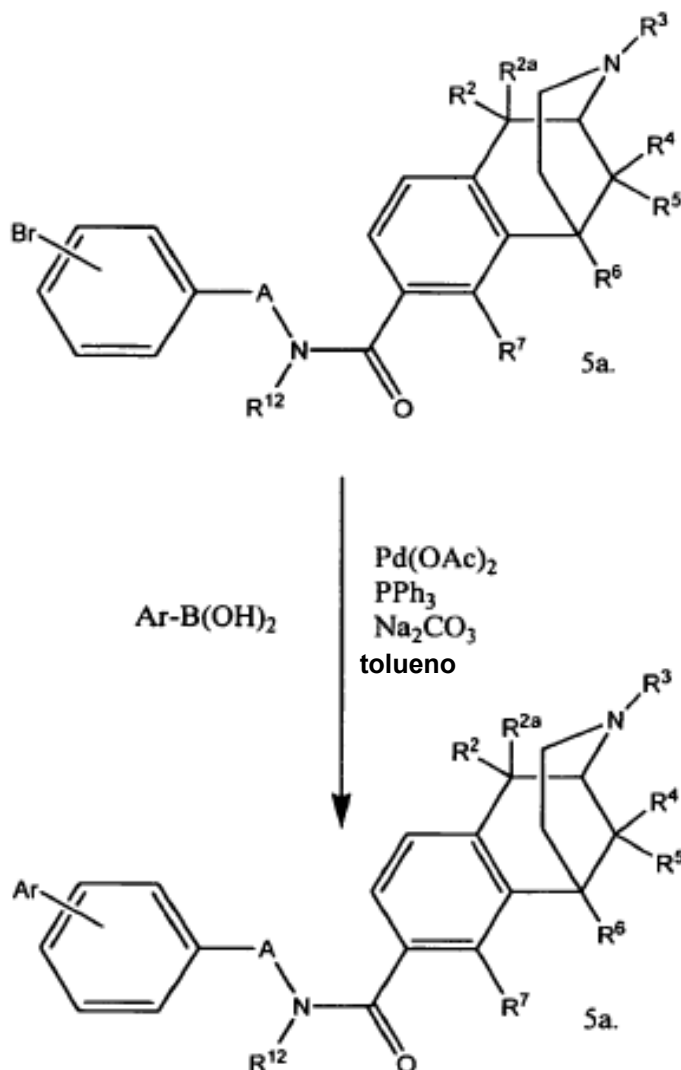
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



En general, los productos intermedios éster de N-hidroxisuccinimida (3) mostrados en el Esquema 1 se preparan por el proceso descrito en la patente US 7.057.0357. Después, el éster N-hidroxisuccinimida se somete a reacción con la arilalquilamina (4) apropiada tal como se describe más abajo. El Esquema 2 muestra una alternativa en la que se emplea una carbonilación/amidación directa. Mediante el acoplamiento de Suzuki mostrado en el Esquema 3 se pueden preparar muchos compuestos diario.

Los espectros RMN de protones y en algunos casos  $^{13}\text{C}$  RMN se obtuvieron en un espectrómetro RMN Varian Unity-300 o 500 con tetrametilsilano como referencia interna para muestras disueltas en  $\text{CDCl}_3$ . Las muestras disueltas en  $\text{CD}_3\text{OD}$  y  $\text{DMSO}-d_6$  se dotaron de referencias del disolvente. Los datos de multiplicidad de RMN de protones se indican mediante s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes) y br (ancho). Las constantes de acoplamiento están en hercios. Los datos espectrales de masa de ionización química de muestra de inserción directa se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-17A GC-MS. Los datos espectrales de masa de ionización por electroespray de infusión directa (en modo iónico cargado positivamente) se obtuvieron en un sistema Agilent 1100 serie LC/MSD (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión capilar Meltemp y no están corregidos. Los datos espectrales infrarrojos se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR. Los datos de rotación óptica se obtuvieron con un polarímetro Perkin-Elmer 241. La estructura asignada a todos los compuestos de ensayo y productos intermedios era coherente con los datos. Los análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno de todos los nuevos objetivos fueron realizados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ, y estaban dentro de un  $\pm 0.4\%$  de los valores teóricos excepto en los casos consignados; la presencia de agua u otros disolventes se confirmó mediante RMN de protones. En general, las reacciones se realizaron en atmósfera de argón o nitrógeno. Los productos químicos adquiridos comercialmente se utilizaron sin ninguna purificación adicional a no ser que se indique

otra cosa. Los siguientes reactivos se compraron en Aldrich Chemical Company: N-hidroxisuccinimida, fenetilamina, 3-fenil-1-propilamina, 4-aminobifenilo, acetato de paladio, 4-fenilbencilamina y bencilamina. El siguiente reactivo se compró en Trans World Chemicals: 2-(4-bifeniletilamina). Los siguientes reactivos se compraron en Strem Chemicals, Incorporated: 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (dppf) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]-paladio (II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]. La piridina se destiló a partir de KOH. La DMF y el DMSO se destilaron sobre CaH<sub>2</sub> bajo presión reducida. Para todas las cromatografías flash se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh). Las aminas se compraron en Aldrich Chemical Company y se utilizaron tal como fueron recibidas a no ser que se indique otra cosa. El tolueno y el Et<sub>2</sub>O se destilaron a partir de sodio metálico. El THF se destiló a partir de sodio/cetilbenzofenona. La piridina se destiló a partir de KOH. El cloruro de metileno se destiló a partir de CaH<sub>2</sub>. La DMF y el DMSO se destilaron a partir de CaH<sub>2</sub> bajo presión reducida. El metanol se secó sobre tamices moleculares 3± antes de su uso. Para la cromatografía flash en columna súbita se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh).

15 *(±)-1-[[[3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-il]carbonil]oxi]-2,5-pirrolidinadiona [(3) R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> = H; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>]*

20 En un matraz cargado con triflato [(2) R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> = H; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>] (403 mg, 1,00 mmol), N-hidroxisuccinimida (230 mg, 2,00 mmol), acetato de paladio (22,4 mg, 0,10 mmol) y dppf (55,4 mg, 0,10 mmol) se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,00 mmol). El recipiente de reacción estaba equipado con un condensador y sellado con un septo y un globo. El sistema completo se sometió a vacío y se relleno con nitrógeno durante tres ciclos. Después se añadió DMSO (1 ml) con una jeringuilla. Luego se sometió de nuevo a vacío y se relleno con una mezcla de monóxido de carbono. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 8,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:acetona:hexano:Et<sub>3</sub>N 2:1:0,4:0,03) para obtener el compuesto 3 en forma de una espuma blanca (217 mg, 0,55 mmol, 55%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,82 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,19 (m, 1H), 2,97 (d, 1H, J = 19,5 Hz), 2,85 (s, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,7 Hz), 2,33 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 1,93 (m, 1H), 1,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 1,35 (s, 3H), 1,27 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,79 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,48 (m, 2H), 0,08 (m, 2H), MS (ESI) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O: C 68,20, H 7,20, N 6,90. Hallado: C 68,04, H 6,92, N 7,12.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-[1,1'-bifenil]-4-iletil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (15)*

35 Método A. Se emplearon condiciones similares a las previamente descritas por Wentland y col. [Bioorgan. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 623-626]. Una solución de (±)-3 (140 mg, 0,35 mmol) y 2-(4-bifeniletilamina) (84 mg, 0,42 mmol) en 2,5 ml de piridina seca se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en cloruro de metileno (40 ml), se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo marrón, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 15:1:0,1) para obtener el compuesto 15 en forma de una espuma de color hueso (110 mg, 0,23 mmol, 66%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,57 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 1,3 Hz, J<sub>2</sub> = 7,5 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,43 (t, 2H, J = 7,75 Hz), 7,39 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,8 Hz, J<sub>2</sub> = 7,75 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,32 (bt, 1H, J = 5,75 Hz), 3,72 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,97 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 2,93 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,70 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,3 Hz, J<sub>2</sub> = 12,75 Hz), 2,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,75 Hz, J<sub>2</sub> = 12,75 Hz), 1,93 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (d, 1H, J = 9,5), 0,87 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,50 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz), 0,12 (m, 2H), MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O - 1,0H<sub>2</sub>O: C 79,80, H 8,12, N 5,64. Hallado: C 79,72, H 8,07, N 5,96.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-feniletil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (11)*

50 Este compuesto se preparó utilizando el Método A y fenetilamina. Espuma de color hueso (93 mg, 0,231 mmol, 83%): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,07 (bt, 1H, J = 5,0 Hz), 3,71 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,16 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (d, 1H, J = 11,5), 0,87 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O·0,5 H<sub>2</sub>O: C 78,79, H 8,57, N 6,81. Hallado: C 78,90, H 8,55, N 6,86.

55 *(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(3-fenilpropil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (12)*

Este compuesto se preparó utilizando el Método A y 3-fenil-1-propilamina. Espuma de color hueso (72 mg, 0,174 mmol, 68%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,30 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,02 (bt, 1H, J = 5,5 Hz), 3,50 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,95 (d, 1H, J = 19,0 Hz), 2,71 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (d, 1H, J = 9,75), 0,87 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O·0,33H<sub>2</sub>O: C 79,58, H 8,75, N 6,63. Hallado: C 79,71, H 8,75, N 6,66.

*(-)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-[1,1'-bifenil]-4-iletel)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida [(-)-16].*

Método B. Se emplearon condiciones similares a las anteriormente indicadas. En un matraz de dos bocas cargado con el éster triflato de (-)ciclazocina<sup>5</sup> (158 mg, 0,39 mmol) se introdujeron 2-(4-bifeniletilamina) (85 mg, 0,43 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16 mg, 0,02 mmol). El recipiente de reacción estaba equipado con un condensador y sellado con un septo y un globo. El sistema completo se sometió a vacío y se rellenó con nitrógeno durante tres ciclos. Después se añadieron DMSO (2 ml) y trietilamina (0,09 ml, 0,62 mmol) con una jeringuilla. Luego se sometió de nuevo a vacío y se rellenó con una mezcla de monóxido de carbono. La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato, agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite negro, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 25:1:0,1) para obtener el compuesto (-)-**16** en forma de una espuma de color hueso (100 mg, 0,21 mmol, 53%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,34 (bt, 1H), 3,73 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 3,16 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·1,25H<sub>2</sub>O: C 79,08, H 8,14, N 5,59. Hallado: C 79,23, H 7,84, N 5,57. Para (-)-16: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -69,1° (c = 0,75, acetona).

*(+)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-[1,1'-bifenil]-4-iletel)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida [(+)-17]*

Este compuesto se preparó utilizando el Método B y éster triflato de (+)ciclazocina. Espuma de color hueso (90 mg, 0,19 mmol, 49%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,40 (bt, 1H), 3,72 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 3,13 (m, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 13,0 Hz), 2,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 1,93 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·0,67H<sub>2</sub>O: C 80,78, H 8,07, N 5,71. Hallado: C 80,96, H 8,13, N 5,45. Para (+)-17: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +81,3° (c = 1,02, acetona).

*3-[1,1'-bifenil]-4-propilamina*

A una solución bien agitada de 4-bifenilacrilamida (440 mg, 1,97 mmol) en 10 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de hidruro de litio-aluminio 1,0M en THF (4,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas bajo reflujo. A continuación, la reacción se enfrió en un baño de hielo, se extinguió con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con una disolución saturada de bicarbonato, agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para obtener 3-[1,1'-bifenil]-4-propilamina en forma de un aceite claro (147 mg, 0,66 mmol, 34%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,65 Hz), 7,33 (m, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 2,77 (b, 2H), 2,71 (t, 2H, J = 7,65 Hz), 1,99 (b, 2H), 1,82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 212 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(3-[1,1'-bifenil]-4-ilpropil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (**18**)*

Este compuesto se preparó utilizando el Método B y 3-[1,1'-bifenil]-4-propilamina. Espuma de color hueso (250 mg, 0,51 mmol, 63%). <sup>1</sup>H RMN(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,43 (t, 2H, J = 7,75 Hz), 7,32 (m, 4H), 7,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,09 (bt, 1H), 3,52 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 3,13 (m, 1H), 2,93 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,75 Hz), 2,67 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,0 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,75 Hz, J<sub>2</sub> = 12,25 Hz), 1,93 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,10 (m, 2H), MS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O·0,75H<sub>2</sub>O: C 80,67, H 8,26, N 5,53. Hallado: C 80,78, H 8,12, N 5,51.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-[1,1'-bifenil]-4-iletel)-N-metil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (**19**)*



Este compuesto se preparó utilizando el Método B y N-metil-[1,1'-bifenil]-4-etanoamina. Espuma de color hueso (190 mg, 0,39 mmol, 60%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, 2H, J = 6,75 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,80 (b, 1H), 3,48 (b, 1H), 3,14 (b, 3H), 3,04 (b, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (d, 1H, J = 12,5), 0,84 (m, 1H), 0,84 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 0,12 (m, 2H), MS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O·0,13H<sub>2</sub>O: C 82,51, H 8,20, N 5,66. Hallado: C 82,33, H 8,07, N 5,69.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-6-etil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-11-metil-N-(2-[1,1'-bifenil]-4-iletil)-1-oxo-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (21)*

Este compuesto se preparó utilizando el Método B con el éster triflato de EKC y 2-(4-bifeniletilamina). Espuma de color hueso (200 mg, 0,39 mmol, 61%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,33 (m, 3H), 6,19 (bt, 1H), 3,77 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6,75 Hz), 2,92 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 3,75 Hz, J<sub>2</sub> = 12,25 Hz), 2,65 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 5,75 Hz, J<sub>2</sub> = 8,25 Hz), 2,36 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,5 Hz, J<sub>2</sub> = 13,0 Hz), 1,90 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,24 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,75 Hz), 0,87 (m, 1H), 0,79 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,48 (m, 2H), 0,26 (m, 1H), 0,01 (m, 1H), MS (ESI) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1,35H<sub>2</sub>O: C 76,91, H 7,73, N 5,28. Hallado: C 76,89, H 7,48, N 4,89.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-(bifenil-3-il)etil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (25)*

Método B. En un frasco para microondas se introdujo ácido fenilbórico (38 mg, 0,31 mmol), el compuesto **10** (100 mg, 0,21 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0,02 mmol), trifenilfosfina (21 mg, 0,08 mmol), carbonato de sodio 4N (0,52 mmol) y tolueno y el frasco se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción enfriada se secó mediante sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un aceite negro, que se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH 25:1:0,1) para obtener el compuesto **5** en forma de una espuma blanca (80 mg, 80%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,47 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,34 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,18 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,72 (q, 2H, J = 6,7 Hz), 3,14 (s, 1H), 2,97 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 2,93 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,70 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,3 Hz, J<sub>2</sub> = 12,75 Hz), 2,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,75 Hz, J<sub>2</sub> = 12,75 Hz), 1,93 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (d, 1H, J = 11,5), 0,87 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,50 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz), 0,12 (m, 2H), MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·1,0H<sub>2</sub>O: C 79,80, H 8,12, N 5,64. Hallado: C 79,66, H 7,85, N 5,62.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-(bifenil-2-il)etil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (26)*

Preparada utilizando el Método B. Espuma blanca (70 mg, 70%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,06 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5,97 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 3,50 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 3,14 (s, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,50 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 0,12 (m, 2H), MS (ESI) m/z 479 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·0,75H<sub>2</sub>O: C 80,53, H 8,09, N 5,69. Hallado: C 80,43, H 8,10, N 5,79.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(4-bencilfenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (27)*

Preparada utilizando el Método A y 2-(4-bencilfenil)etanoamina. Espuma blanca (83 mg, 42%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 7H), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,96 (s, 2H), 3,67 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,13 (s, 1H), 2,94 (d, 1H, J = 18,3 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,68 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 0,85 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,09 (m, 2H), MS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O·0,4H<sub>2</sub>O: C 81,69, H 8,23, N 5,60. Hallado: C 81,59, H 8,26, N 5,57.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(4-bromofenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (29)*

Preparada utilizando el Método A y 2-(4-bromofenil)etanoamina. Espuma de color hueso (60 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,21 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,65 (q, 2H, J = 6,3 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,95 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,7 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,7 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,8 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,31 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 0,81 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,50 (m, 2H), 0,10

(m, 2H), MS (ESI) m/z 481, 483 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OBr·0,1H<sub>2</sub>O: C 67,10, H 6,92, N 5,80. Hallado: C 67,04, H 6,80, N 5,74.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(3-bromofenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (20)*

- 5 Preparada utilizando el Método A y 2-(3-bromofenil)etanoamina. Espuma de color hueso (159 mg, 53%).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,09 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,1 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,68 (q, 2H, J = 6,1 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,95 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,7 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,7 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,8 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,50 (m, 2H), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 481, 483 (M+H)<sup>+</sup>;  
 10 Anal. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OBr·0,1H<sub>2</sub>O: C 67,10, H 6,92, N 5,80. Hallado: C 67,00, H 6,94, N 5,72.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-bromofenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (31)*

- 15 Preparada utilizando el Método A y 2-(2-bromofenil)etanoamina. Espuma de color hueso (150 mg, 56%).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,40 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,16 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,73 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,15 (m, 1H), 3,11 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,7 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,7 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,8 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 0,83 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,51 (m, 2H), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 481, 483 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>OBr: C 67,35, H 6,91, N 5,82. Hallado: C 67,22, H 6,91, N 5,78.

- 20 *(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(4-fenoxifenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (33)*

- 25 Preparada utilizando el Método A y 2-(4-fenoxifenil)etanoamina. Espuma de color hueso (145 mg, 67%).  
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,33 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,09 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,16 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,68 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,94 (d, 1H, J = 20 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,69 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (d, 1H, J = 10 Hz), 0,86 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,50 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,10 (m, 2H), MS (ESI) m/z 495 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: C 79,40, H 7,77, N 5,61. Hallado: C 79,37, H 7,89, N 5,77.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(3-fenoxifenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (34)*

- 30 Preparada utilizando el Método A y 2-(3-fenoxifenil)etanoamina. Espuma de color hueso (124 mg, 63%).  
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,29 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,15 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,68 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,94 (d, 1H, J = 21,5 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,69 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,3 Hz, J<sub>2</sub> = 12,8 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (d, 1H, J = 10 Hz), 0,85 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 0,10 (m, 2H), MS (ESI) m/z 495 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,2H<sub>2</sub>O: C 79,55, H 7,77, N 5,62. Hallado: C 79,65, H 7,83, N 5,53.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-fenoxifenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (35)*

- 40 Preparada utilizando el Método A y 2-(2-fenoxifenil)etanoamina. Espuma de color hueso (152 mg, 65%).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,91 (m, 3H), 6,36 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,71 (q, 2H, J = 6,3 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,97 (t, 2H, J = 6,75 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 18,9 Hz), 2,7 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,8 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 495 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,2H<sub>2</sub>O: C 79,55, H 7,77, N 5,62. Hallado: C 79,54, H 7,86, N 5,69.

*(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-(naftalen-2-il)etil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (37)*

- 50 Preparada utilizando el Método A y 2-(naftalen-2-il)etanoamina. Espuma de color hueso (93 mg, 55%).  
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (m, 3H), 7,65 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,5 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,75 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 3,1 (m, 3H), 2,9 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,65 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,30 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 0,85 (m, 1H), 0,79 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,51 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 0,10 (m, 2H), MS (ESI) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O·1,0H<sub>2</sub>O: C 79,11, H 8,14, N 5,95. Hallado: C 79,31, H 7,83, N 5,92.

**(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,1-dimetil-N-(3-(naftalen-2-il)propil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (38)**

Preparada utilizando el Método A y 3-(naftalen-2-il)propano-1-amina. Espuma de color hueso (85 mg, 56%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,08 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,54 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,94 (d, 1H, J = 20 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,65 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,52 (m, 2H), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·0,3H<sub>2</sub>O: C 81,42, H 8,24, N 5,93. Hallado: C 81,33, H 8,19, N 5,89.

**10 (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(2-(naftalen-1-il)etil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (40)**

Preparada utilizando el Método A y 2-(naftalen-1-il)etanoamina. Espuma de color hueso (77,5 mg, 24%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,3-7,6 (m, 6H), 7,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,16 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,83 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,19 (s, 1H), 2,95 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,7 (m, 2H), 2,49 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,7 Hz), 2,35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,8 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 1,90 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 0,9 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,53 (m, 2H), 0,13 (m, 2H), MS (ESI) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O·0,4H<sub>2</sub>O: C 80,97, H 8,07, N 6,09. Hallado: C 81,00, H 7,98, N 6,03.

**20 (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-cis-6,11-dimetil-N-(3-(naftalen-2-il)propil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida (41)**

Preparada utilizando el Método A y 3-(naftalen-2-il)propano-1-amina. Espuma blanca (60 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,08 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,05 (t, 1H, J = 6 Hz), 3,57 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,19 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,15 (m, 1H), 2,95 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,6 Hz), 2,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 0,87 (m, 1H), 0,82 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,50 (m, 2H), 0,11 (m, 2H), MS (ESI) m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O·0,5H<sub>2</sub>O: C 80,80, H 8,26, N 5,89. Hallado: C 80,90, H 8,09, N 5,87.

**(-)-Q-naltrexona (71)**

Preparada utilizando el Esquema 2 y 2-(bifenil-4-il)etanoamina. Espuma blanca (160 mg, 61%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42 (m, 4H), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,2 (bs, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,22 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 3,12 (d, 1H, J = 19,1 Hz), 3,05 (m, 3H), 2,71 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 12,2 Hz, J<sub>2</sub> = 4,6 Hz), 2,63 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,1 Hz, J<sub>2</sub> = 6,0 Hz), 2,44 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,5 Hz), 2,41 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 2,32 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 3,0 Hz, J<sub>2</sub> = 14,4 Hz), 2,08 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 3,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,2 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,58 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 3,4 Hz, J<sub>2</sub> = 14,0 Hz), 1,50 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,5 Hz, J<sub>2</sub> = 12,9 Hz), 0,87 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,15 (m, 2H), MS (ESI) m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,75H<sub>2</sub>O: C 74,78, H 6,67, N 4,89. Hallado: C 74,71, H 6,67, N 4,95. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 108,6° (c = 0,75, acetona).

**(-)-Q-buprenorfina (75)**

Preparada utilizando el Esquema 2 y 2-(bifenil-4-il)etanoamina. Espuma blanca (150 mg, 73%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,64 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,74 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,85-3,1 (m, 5H), 2,63 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5,0 Hz, J<sub>2</sub> = 11,9 Hz), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,12 (t, 1H, J = 9,8 Hz), 1,97 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 5,6 Hz, J<sub>2</sub> = 13,0 Hz), 1,80 (t, 1H, J = 12,8), 1,61 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,80 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,12 (m, 2H), MS (ESI) m/z 675 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calc. para C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: C 77,78, H 8,09, N 4,12. Hallado: C 77,64, H 8,03, N 4,05. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -68,3° (c = 0,75, acetona).

**(-)-Q-nalbufina (77)**

Preparada utilizando el Esquema 2 y 2-(bifenil-4-il)etanoamina. Espuma blanca (170 mg, 59%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,9 (bs, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,16 (bs, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,12 (d, 1H, J = 19,1 Hz), 3,00 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,81 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 2,65 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 19,0 Hz, J<sub>2</sub> = 6,3 Hz), 2,47 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), MS (ESI) m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>;

Anal. Calc. para  $C_{36}H_{40}N_2O_4 \cdot 0,0H_2O$ : C 76,57, H 7,14, N 4,96. Hallado: C 76,54, H 7,22, N 4,92.  $[\alpha]_D^{25} = -109,3^\circ$  ( $c = 0,75$ , acetona).

*(-)-Q-butorfanol (79)*

Preparada utilizando el Esquema 2 y 2-(bifenil-4-il)etanoamina. Espuma blanca (75 mg, 81%).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 7,54 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,44 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,43 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,33 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,30 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,11 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 6,4 (bs, 1H), 4,6 (bs, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (d, 1H,  $J = 18,8$  Hz), 2,96 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 2,81 (dd, 1H,  $J_1 = 6,2$  Hz,  $J_2 = 19$  Hz), 2,64 (d, 1H,  $J = 6,1$  Hz), 2,45 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 1,75-2,10 (m, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,2-1,45 (m, 4H), 0,97 (m, 1H), MS (ESI)  $m/z$  535 (M+H) $^+$ ; Anal. Calc. para  $C_{36}H_{42}N_2O_2 \cdot 0,33H_2O$ : C 79,97, H 7,95, N 5,18. Hallado: C 79,92, H 8,03, N 5,19.  $[\alpha]_D^{25} = -54,8^\circ$  ( $c = 0,75$ , acetona).

*Anillo de Q-naltrexona abierto (81)*

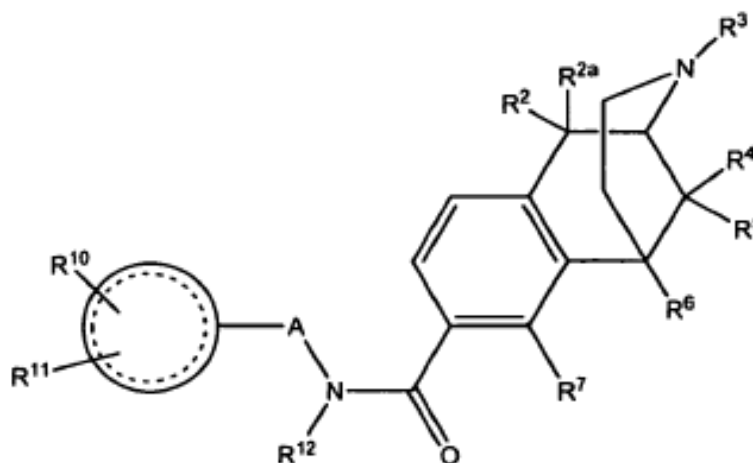
Preparado utilizando el método descrito en la solicitud US publicada 2006/0111384, que se deriva de Coop y col. "Opioid Affinity and Selectivity of 4-Hydroxy-3-methoxyindolomorphinan Analogues Related to Naltrindole", J. Med. Chem. 1999, 42, 1673. A una solución de **(-)-71** Q-naltrexona (103 mg, 0,19 mmol) en HCl (37%, 0,2 ml) y AcOH (5 ml) a reflujo se añadió polvo de zinc (65 mg, 3,75 mmol) poco a poco durante 20 minutos. Después de calentar la mezcla a reflujo durante otros 10 minutos, la mezcla se enfrió por adición de hielo/agua (50 ml) y se ajustó a un valor básico (pH 9) con  $NH_4OH$ , y los productos se extrajeron en  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$   $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$  25:1:0,1) para obtener el compuesto **81** (71,7 mg, 70%):  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13,33 (s, 1H), 7,59 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 7,57 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 7,45 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 7,36 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 7,32 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz), 6,93 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 6,44 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,38 (bt, 1H), 4,70 (bs, 1H), 4,10 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz), 3,70 (m, 2H), 3,11 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 2,9-3,0 (m, 4H), 2,76-2,87 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,35 (d, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 1,5-2,2 (m, 8H), 0,87 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,11 (m, 2H), MS (ESI)  $m/z$  551 (M+H) $^+$ ; Anal. Calc. para  $C_{35}H_{38}N_2O_4 \cdot 0,3H_2O$ : C 75,60, H 7,00, N 5,04. Hallado: C 75,56, H 6,90, N 4,87.

En general, la química arriba descrita funciona en presencia de los diversos grupos funcionales hallados en estructuras núcleo conocidas. Las excepciones serían la morfina y congéneres que tienen un 6-OH libre, que se pueden proteger mediante un grupo TBDPS (t-butildifenilsililo) [véase Wentland y col., "Selective Protection and Functionalization of Morfine...", J. Med. Chem. 43, 3558-3565 (2000)].

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



donde



5 es un residuo arilo o heteroarilo de uno a tres anillos; refiriéndose “arilo” y “heteroarilo” a un anillo aromático de 5 o 6 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; a un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o a un sistema de anillo tricíclico de 13 o 14 miembros aromático o heteroaromático conteniendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

A es  $(CH_2)_n$ , pudiendo reemplazarse uno o más  $CH_2$  por  $-O-$ , cicloalquilo o  $-CR^{1a}R^{1b}$ ; siendo cicloalquilo un subconjunto de alquilo e incluyendo grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono;

15  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_4$ ) y alquiltio( $C_1-C_6$ );

$R^2$  y  $R^{2a}$  son ambos hidrógeno o  $R^2$  y  $R^{2a}$  juntos son =O;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno y un hidrocarburo( $C_1-C_8$ ); heterociclilo, heterociclilalquilo e hidroxialquilo, donde heterociclo significa un grupo cicloalquilo o arilo en el que uno a dos átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre;

20  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

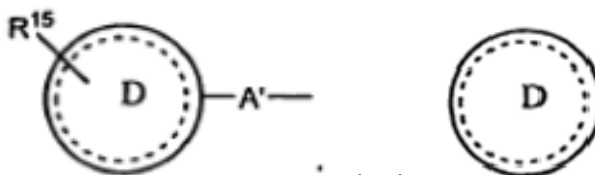
$R^5$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

$R^6$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

$R^7$  se selecciona entre hidrógeno e hidroxilo; o

25  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar conjuntamente de uno a tres anillos, dichos anillos teniendo sustituciones adicionales opcionales, donde la sustitución adicional opcional significa que hasta tres átomos de H se han reemplazado por halógeno, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_4$ ), carboxi, carboalcoxi; carboxamido, ciano, carbonilo,  $NO_2$ ;  $-NR^1R^2$ ; alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, o fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi sustituidos;

30  $R^{10}$  es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ) y alquiltio( $C_1-C_6$ );



$R^{11}$  es H o heteroarilo de uno a tres anillos; ; donde es un grupo arilo o

$A'$  es  $(CH_2)_m$ , donde uno o más  $CH_2$  pueden reemplazarse por  $-O-$ , cicloalquilo,  $-CR^{1a}R^{1b}$ ,  $-C(=O)-$  o  $-NH-$ ;

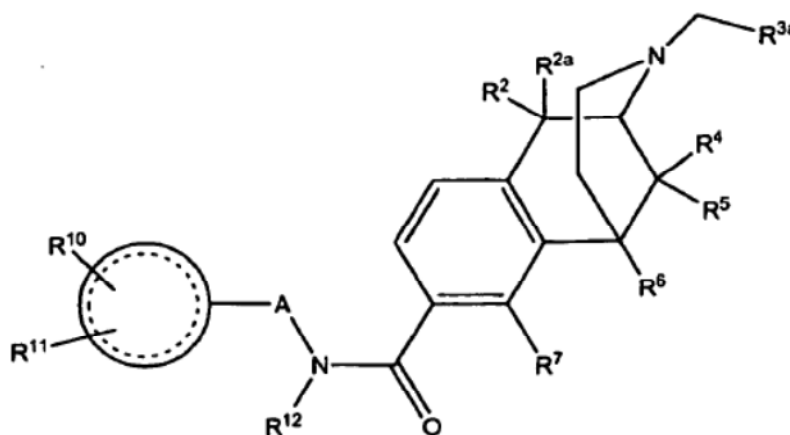
5  $R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ );

$R^{15}$  es uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ) y alquiltio( $C_1-C_6$ );

$m$  es cero o un número entero de 1 a 6; y

$n$  es 2.

10 2. 2,6-metano-3-benzazocina según la reivindicación 1 de fórmula



donde

$R^{3a}$  se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo( $C_1-C_7$ ), heterociclilo e hidroxialquilo;

15  $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi( $C_1-C_4$ ), alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

$R^5$  es alquilo( $C_1-C_6$ )

$R^6$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); y

$R^7$  es hidrógeno o hidroxilo.

20 3. 2,6-metano-3-benzazocina según la reivindicación 2, donde

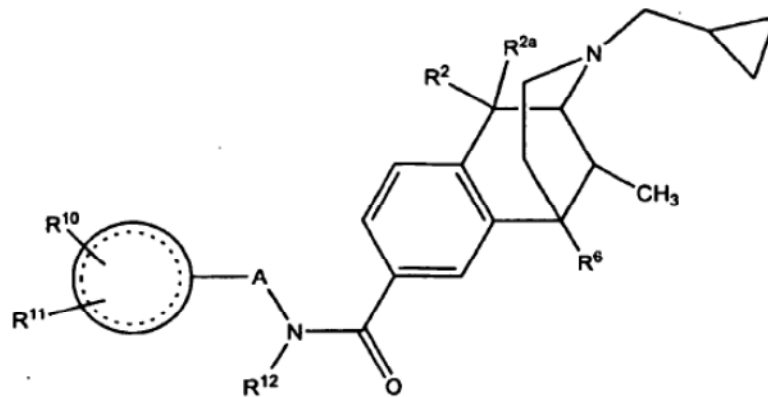
$R^{3a}$  se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo y tetrahidrofuranilo;

$R^4$  se selecciona entre hidrógeno y 3-oxo-5-ciclopentil-1-pentanilo;

$R^5$  es metilo y

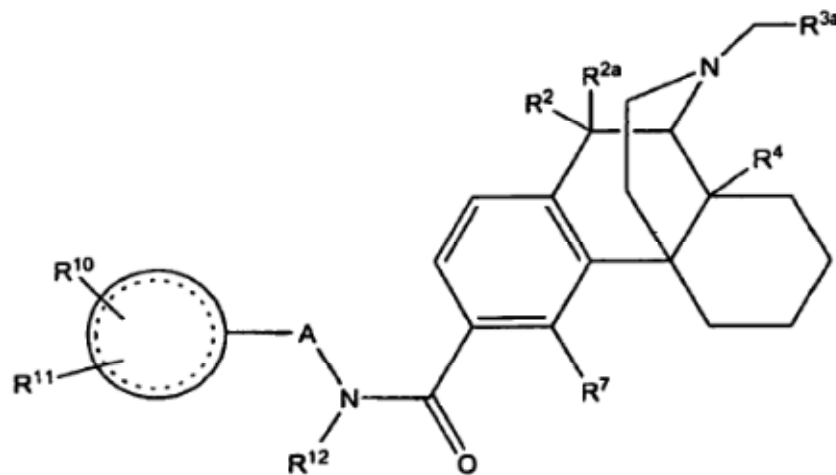
25  $R^6$  es metilo o etilo.

4. Compuesto según la reivindicación 2 de fórmula



donde  $R^6$  es metilo o etilo.

5. Morfino según la reivindicación 1, donde  $R^5$  y  $R^6$  forman un anillo y  $R^7$  es hidrógeno, teniendo dicho morfino la estructura



donde

$R^{3a}$  se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo ( $C_1-C_7$ ), heterociclico e hidroxialquilo y  $R^7$  es H u OH.

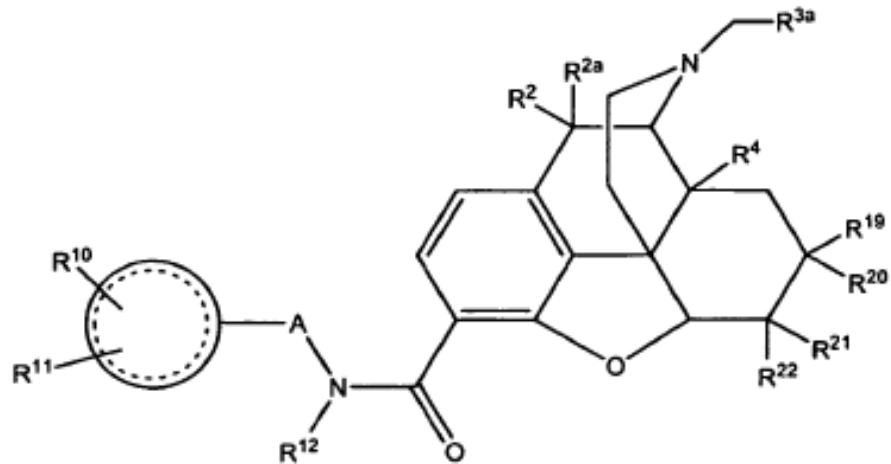
- 10 6. Morfino según la reivindicación 1, caracterizado porque

$R^2$  y  $R^{2a}$  son hidrógeno;

$R^3$  se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, vinilo y tetrahidrofurano; y

$R^4$  es hidrógeno, hidroxilo o amino.

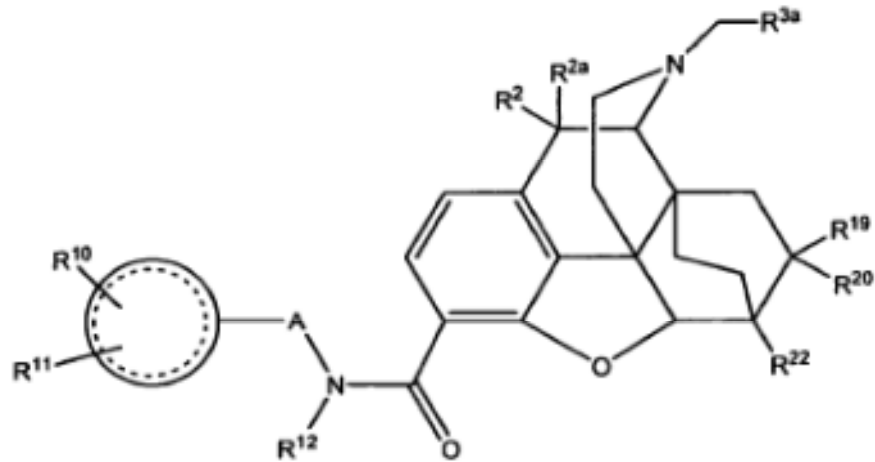
7. Compuesto según la reivindicación 1 donde  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  forman dos anillos, que tiene la estructura



donde

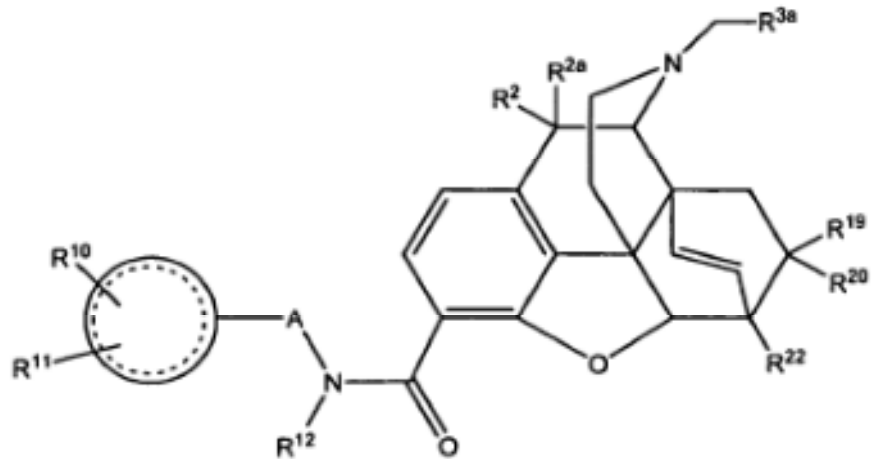
- R<sup>3a</sup> se selecciona entre hidrógeno, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclilo e hidroxialquilo;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno, hidroxilo, amino o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);  
 5 R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>20</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos forman un anillo carbocíclico espirocondensado de 5 a 10 carbonos;  
 R<sup>21</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>22</sup> se selecciona entre hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; o  
 10 R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> juntos forman un carbonilo o un sustituyente vinilo; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> juntos forman un sexto anillo.

8. Compuesto según la reivindicación 7, donde R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman juntos un sexto anillo, de fórmula:



9. Morfinano según la reivindicación 7, donde R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman juntos un sexto anillo, de fórmula:





donde

- 5  $R^{19}$  es hidrógeno;  
 $R^{20}$  es hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ); y  
 $R^{22}$  es un grupo alcoxi ( $C_1-C_4$ ).

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque



es fenilo,  $R^{10}$  es hidrógeno y  $R^{11}$  se elige entre piridilo, fenilo, halofenilo, metilfenilo, metoxifenilo y fenoxi.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque



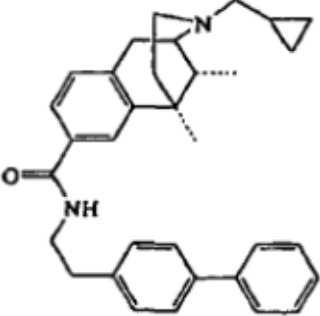
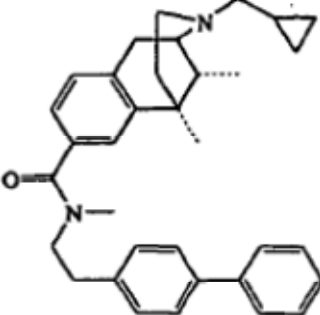
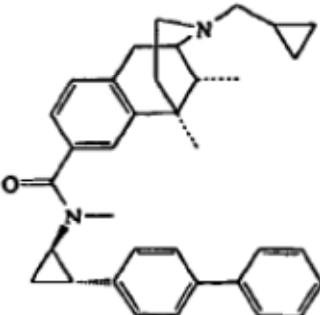
- 10 se elige entre fenilo, naftilo, fluorenilo, carbazol, dibenzofurano y dibenzotiofeno, y uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es hidrógeno y el otro es hidrógeno, metoxi, halógeno o metilo.

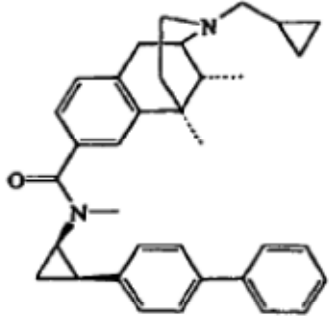
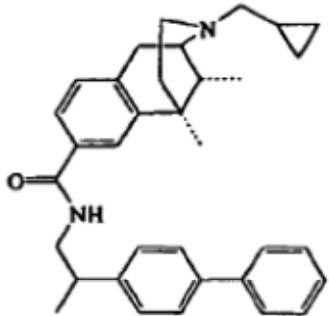
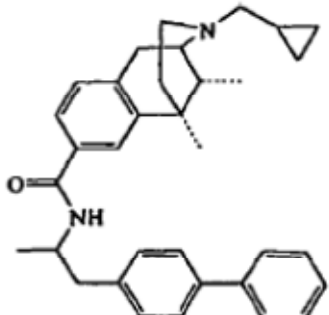
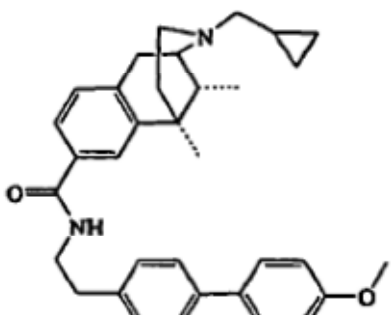
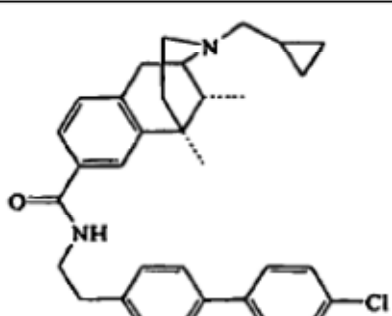
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque

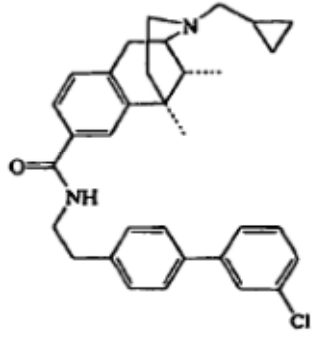
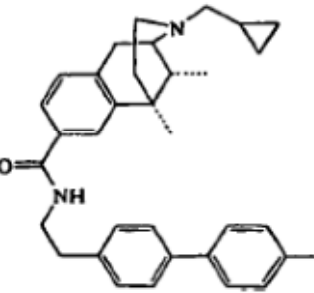
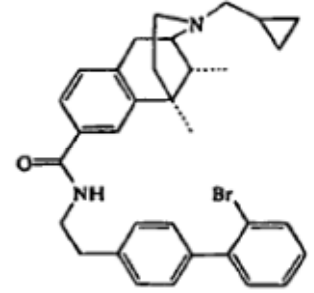
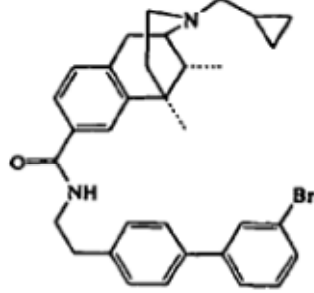
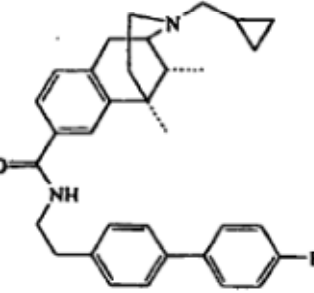


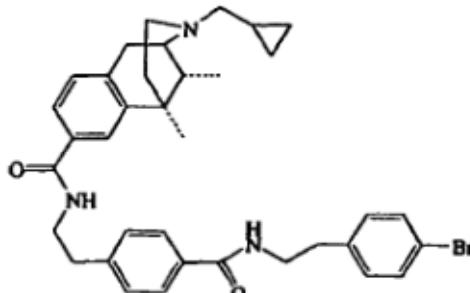
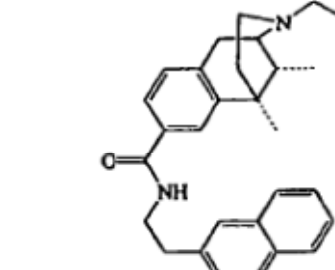
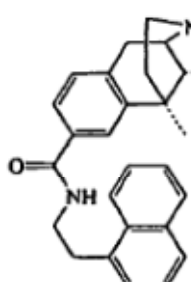
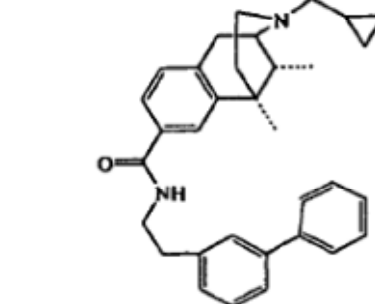
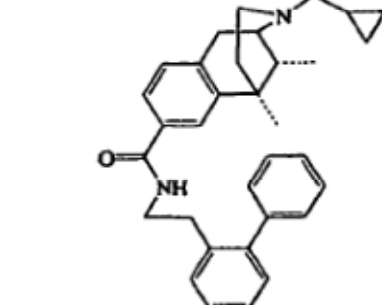
es piridinilo,  $R^{10}$  es hidrógeno y  $R^{11}$  se elige entre fenilo, halofenilo, metilfenilo, metoxifenilo y fenoxi.

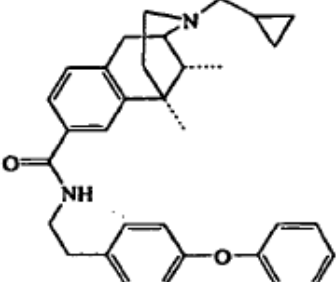
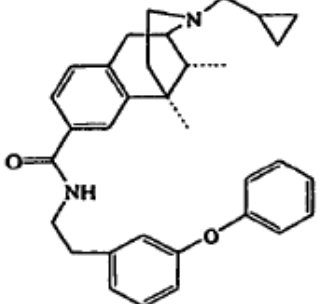
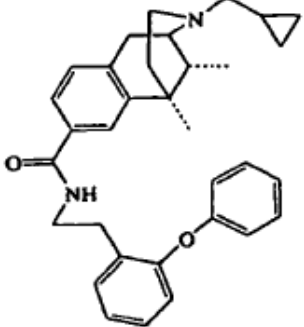
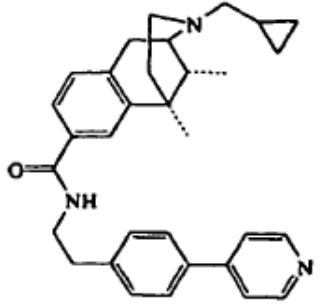
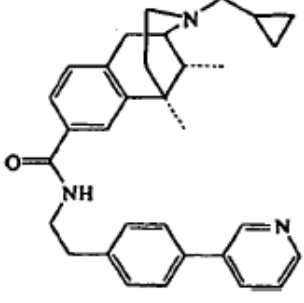
- 15 13. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre

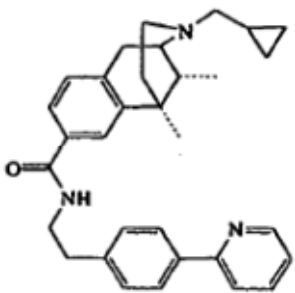
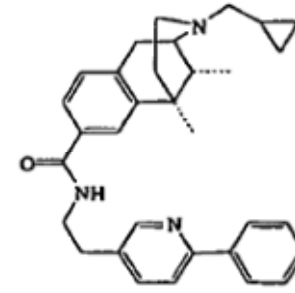
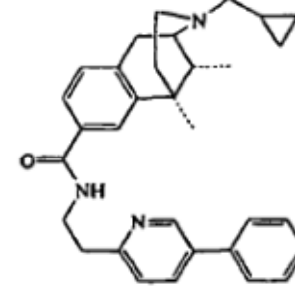
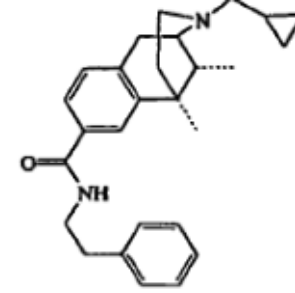
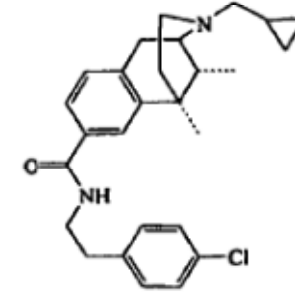
No.	Estructura
15	 <p>Chemical structure 15: A tropane derivative with a tropane ring system, a tropane nitrogen, and a tropane ring. It is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring.</p>
19	 <p>Chemical structure 19: A tropane derivative with a tropane ring system, a tropane nitrogen, and a tropane ring. It is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring.</p>
44	 <p>Chemical structure 44: A tropane derivative with a tropane ring system, a tropane nitrogen, and a tropane ring. It is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring. The tropane ring is substituted with a tropane ring and a tropane ring.</p>

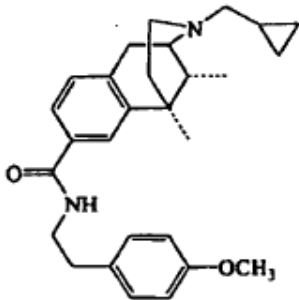
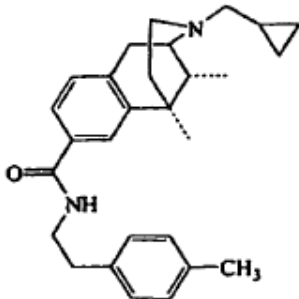
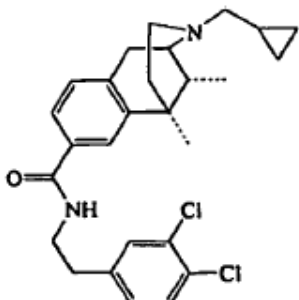
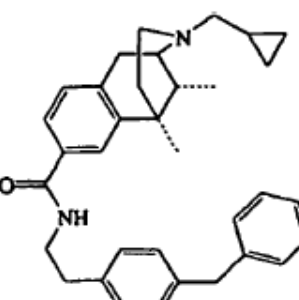
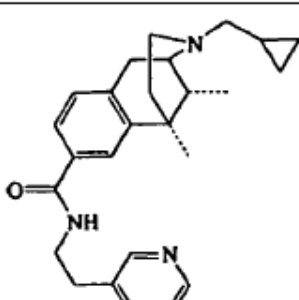
45	
46	
47	
48	
49	

50	
51	
52	
30	
29	

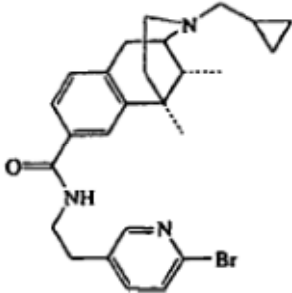
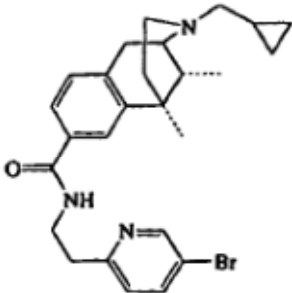
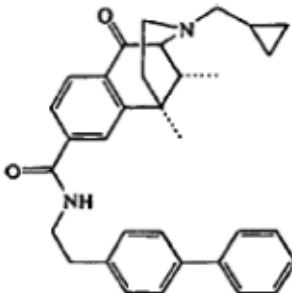
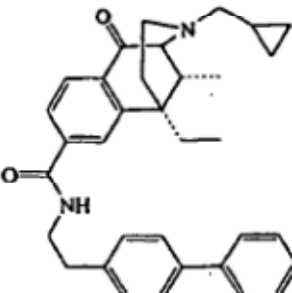
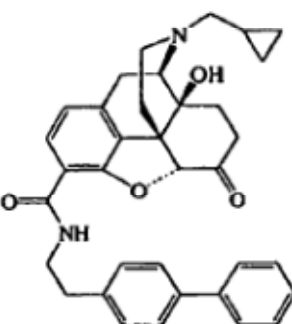
<p>53</p>	
<p>37</p>	
<p>40</p>	
<p>25</p>	
<p>26</p>	

<p>33</p>	
<p>35</p>	
<p>34</p>	
<p>54</p>	
<p>55</p>	

56	
57	
58	
11	
63	

<p>64</p>	
<p>65</p>	
<p>66</p>	
<p>27</p>	
<p>69</p>	



<p>13</p>	
<p>14</p>	
<p>20</p>	
<p>21</p>	
<p>71</p>	

<p>75</p>	
<p>79</p>	
<p>81</p>	