

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 055**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/26** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2009 E 09790652 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2318372**

54 Título: **Opioides de amina no fenólicos con sustituyentes de gran tamaño**

30 Prioridad:

**21.07.2008 US 82255 P**

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

**16.04.2015**

73 Titular/es:

**RENSELAER POLYTECHNIC INSTITUTE  
(100.0%)**

**Office of the Technology Commercialization 110  
8th Street J Building, 3rd Floor  
Troy, NY 12180 , US**

72 Inventor/es:

**WENTLAND, MARK P.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 534 055 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

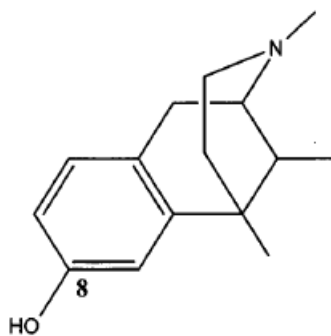
### Opioides de amina no fenólicos con sustituyentes de gran tamaño

#### Campo de la Invención

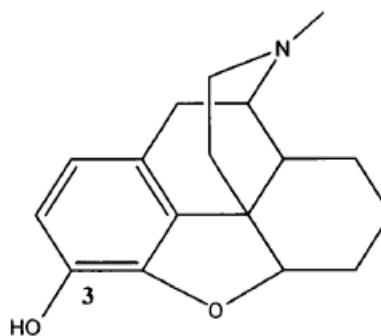
- 5 La invención se refiere a compuestos de unión a receptores opioides que presentan sustituyentes de gran tamaño en el nitrógeno de carboxamida. Estos compuestos son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, agentes antiobesidad, antitusivos, anticocaína y medicaciones antiadicción.

#### Antecedentes de la Invención

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



Numeración  
de benzomorfanone



Numeración  
de morfina

- 20 La alta polaridad de estos grupos hidroxilo retrasa la absorción oral de las moléculas precursoras. Además, el grupo 8-(o 3)-OH es propenso a la sulfonación y la glucuronidación (metabolismo fase II), que en ambos casos facilitan la excreción rápida de los compuestos activos, lo que conduce desventajosamente a una vida media corta de los compuestos activos. Hasta la publicación de Wentland en 2001, la experiencia invariable en la técnica de los últimos setenta años ha sido que la eliminación o sustitución del grupo 8-(o 3)-OH ha
- 25 conducido a compuestos farmacológicamente inactivos.

- La patente US 6.784.187 (de Wentland) reveló que el OH fenólico de los opioides podría sustituirse por CONH<sub>2</sub>. En la serie de opioides de ciclazocina, se demostró que la 8-carboxamidociclazocina (8-CAC) tenía una alta afinidad por los receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ . En estudios *in vivo*, la 8-CAC mostró una alta actividad antinociceptiva y una duración de acción mucho más larga que la de la ciclazocina (15 horas frente a 2 horas)
- 30 al ser administradas en cada caso a ratones en dosis de 1 mg/kg ip. Estudios preliminares de la relación estructura-actividad 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 cobaya en un factor de 75 y 2313, respectivamente, mientras que la dimetilación del grupo carboxamida reducía la afinidad de unión en un factor de 9375. El descubrimiento de que la sustitución del nitrógeno carboxamida tenía un efecto tan perjudicial sugería que el
- 35 NH<sub>2</sub> de la amida era crítico para la unión a opioides.

El documento WO 2007/014137 describe compuestos 2,6-metano-3-benzazocina 8-sustituidos. Se observó que la inhibición del receptor opioide  $\mu$ , medida mediante el valor K<sub>i</sub>, dependía de la estructura derivada de ciclazocina.

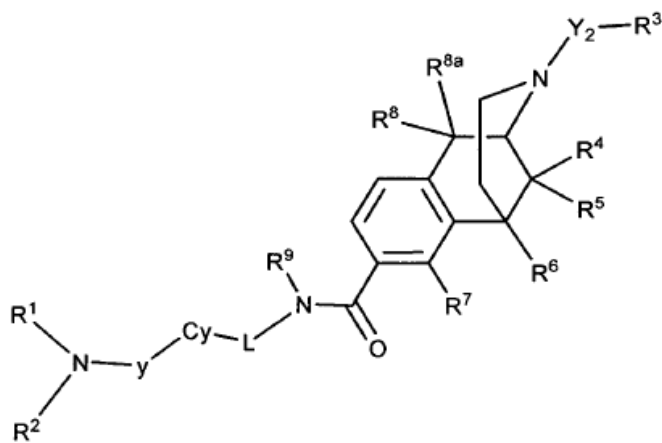
- 40 Wentland y col. (Journal of Medicinal Chemistry, 7 de septiembre de 2006, vol. 49 (18), pp. 5635-5639) informan sobre las relaciones estructura-actividad de las 2,6-metano-3-benzazocinas, en particular sobre las propiedades de unión a los receptores opioides de los análogos 8-[N-(4'-fenil)fenetil]carboxamido] de ciclazocina y etilceticiclazocina. En el caso del análogo H-[N-(4'-fenil)fenetil]-carboxamido] se observó una mayor afinidad de unión a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ .

Vanalstine y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Elsevier Science, 2 de noviembre de 2007, vol. 17 (23), pp. 6516-6520) analizaron las propiedades de unión a los receptores opioides de los análogos N-((4'-fenil)fenetilo) de 8-CAC. Los análogos fueron evaluados para investigar un lugar de unión hidrófobo putativo de los receptores opioides. Dependiendo del sustituyente se observó una mayor afinidad de unión a los  
 5 receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ .

### Sumario de la Invención

Ahora hemos comprobado que el nitrógeno de la carboxamida puede estar sustituido con grupos bastante grandes y relativamente no polares y que estos compuestos presentan una excelente unión a los opioides y, probablemente, buena estabilidad metabólica. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles  
 10 como analgésicos, antipruriginosos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, anoréxicos y como tratamientos para la hiperalgesia, drogadicción, depresión respiratoria, discinesia, dolor (incluyendo dolor neuropático), síndrome de intestino irritable y trastornos de la motilidad intestinal. El concepto "drogadicción", tal como se utiliza aquí, incluye alcoholismo y adicción a la nicotina. En la literatura existen pruebas de que los compuestos también pueden ser útiles como inmunosupresores y antiinflamatorios y para reducir el daño  
 15 isquémico (y cardioprotección), para mejorar el aprendizaje y la memoria y para tratar la incontinencia urinaria.

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



I

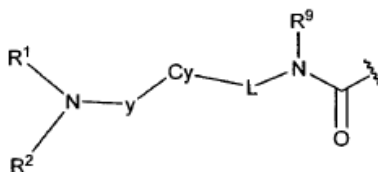
donde:

- 20  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
- $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo ( $C_1-C_8$ ), heterociclilo, arilo e hidroxialquilo;
- $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo ( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;
- 25  $R^5$  es alquilo inferior;
- $R^6$  es alquilo inferior;
- $R^7$  se selecciona entre hidrógeno  $NR^{10}R^{11}$  y  $-OR^{10}$ ; o
- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar juntos de uno a tres anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;
- 30  $R^8$  y  $R^{8a}$  son ambos iguales a hidrógeno o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son =O;
- $R^9$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior;
- $R^{10}$  y  $R^{11}$  son en cada caso, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino o alcoxi inferior opcionalmente sustituido;
- 35  $y$  es  $-(C(R^{10})(R^{11}))_p-$  o un enlace directo, siendo p igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- $Y_2$  es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ , siendo q igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

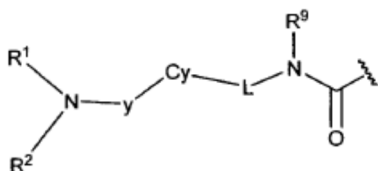
L es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ ; y

Cy es  $Ar^1-B-Ar_2$ , donde  $Ar^1$  no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ ; B es un enlace directo,  $-O-$ ,  $-NR^{10}$ ,  $-SO_2$ , o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_s-$ , siendo s igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  $Ar^2$  es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ .

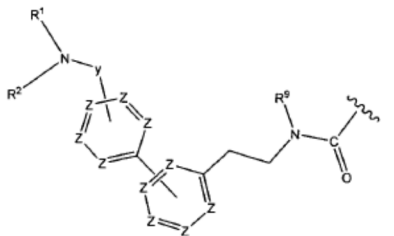
En otro aspecto se da a conocer un método (no reivindicado) para preparar un segundo compuesto que interactúa con un receptor opioide cuando se conoce un primer compuesto que interactúa con un receptor opioide, conteniendo dicho primer compuesto un hidroxilo fenólico, y comprendiendo dicho método la conversión de dicho hidroxilo fenólico en un residuo de fórmula:



En algunas realizaciones, el residuo



es



siendo Z igual a  $CR^{10}$  o N, con la condición de que, en los puntos de unión del grupo  $NR^1R^2$  y al anillo aromático distal y del anillo aromático distal al anillo aromático proximal, Z ha de ser igual a C.

En otro aspecto, la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso en la prevención o el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con la unión de los receptores opioides en un paciente que lo necesita, incluyendo el paso de administrara dicho paciente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección a tratar o prevenir es dolor, prurito, diarrea, síndrome de intestino irritable, trastorno de la motilidad intestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogadicción. En otras realizaciones, la afección es dolor y la composición comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un opioide.

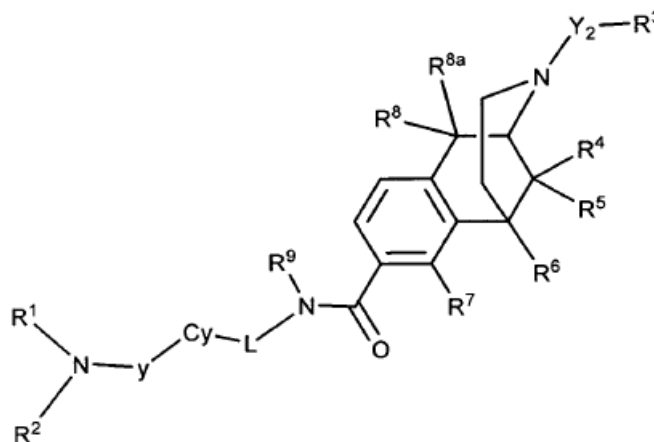
#### Descripción detallada de la invención

Gracias a muchos años de estudios SAR, es sabido que el hidroxilo de morfina y benzomorfinos interactúa con un sitio específico en el receptor opiáceo. Ahora hemos comprobado que, sorprendentemente, el hidroxilo se puede sustituir por un residuo carboxamida muy grande. Una gama bastante amplia de carboxamidas secundarias muestra unión en el intervalo deseado por debajo de 25 nanomoles.

Dado que los hidroxilos fenólicos de benzomorfinos y morfina se pueden convertir químicamente en carboxamidas mediante un método simple, flexible y conveniente, descrito en las patentes US 6.784.187 y

7.057.035, hay una puerta abierta a toda una familia de nuevos agentes terapéuticos, muchos de los cuales se derivan directamente de la aplicación de los principios aquí expuestos para agentes terapéuticos conocidos que se basan en la unión a opioides por su actividad. Además, dado que el receptor parece tolerar cierta variación en Q, se puede considerar la modulación adicional de la especificidad de receptor, afinidad y distribución por tejidos variando las propiedades de los sustituyentes arilo.

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



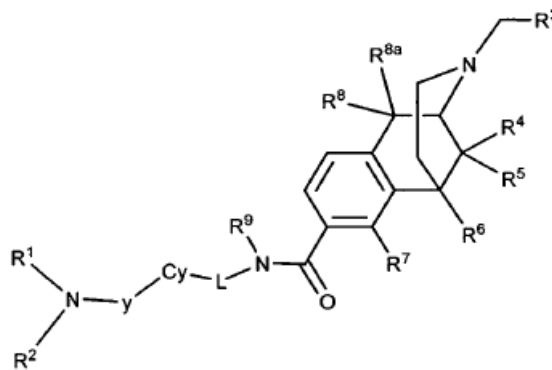
I

donde:

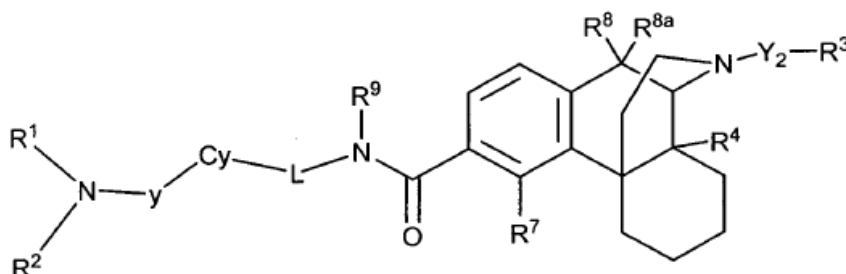
- 10  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
- $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo( $C_1-C_8$ ), heterocicilo, arilo e hidroxialquilo;
- $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;
- $R^5$  es alquilo inferior;
- 15  $R^6$  es alquilo inferior;
- $R^7$  se selecciona entre hidrógeno  $NR^{10}R^{11}$  y  $-OR^{10}$ ; o
- $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar juntos de uno a tres anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;
- $R^8$  y  $R^{8a}$  son ambos iguales a hidrógeno o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son =O;
- 20  $R^9$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior;
- $R^{10}$  y  $R^{11}$  son en cada caso, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino o alcoxi inferior opcionalmente sustituido;
- y es  $-(C(R^{10})(R^{11}))_p-$  o un enlace directo, siendo p igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- 25  $Y_2$  es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ , siendo q igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- L es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ ; y
- Cy es  $Ar^1-B-Ar_2$ , donde  $Ar^1$  no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ ; B es un enlace directo,  $-O-$ ,  $-NR^{10}$ ,  $-SO_2$ , o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_s-$ , siendo s igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  $Ar^2$  es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ .
- 30

Subclases de la estructura anterior incluyen:

- 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:



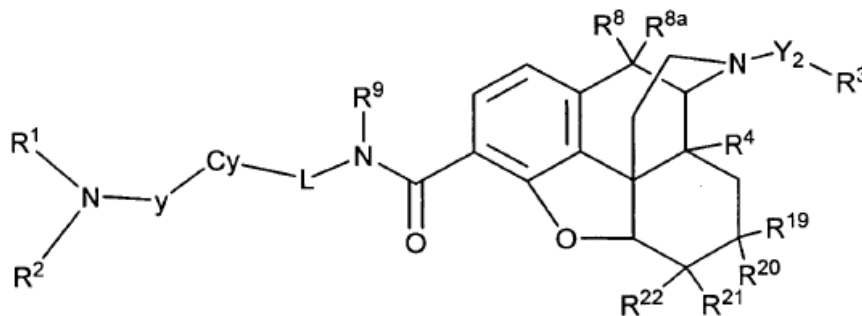
- 5 III. morfianos donde  $R^5$  y  $R^6$  forman un anillo:



en los que preferentemente:

- 10  $R^8$  y  $R^{8a}$  son hidrógeno;  
 $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, vinilo y tetrahidrofuranilo; y  
 $R^4$  es hidrógeno o hidroxilo;

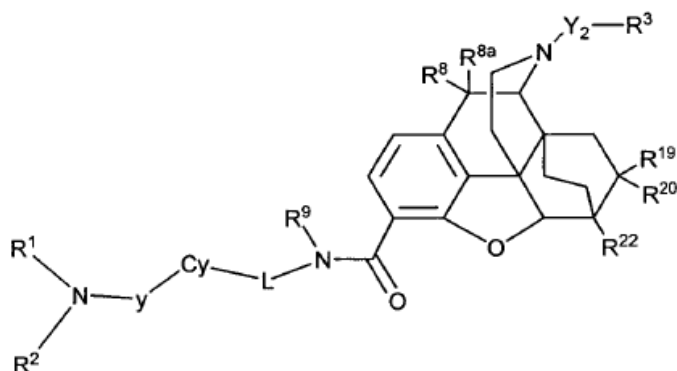
- IV. morfianos donde  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  forman dos anillos:



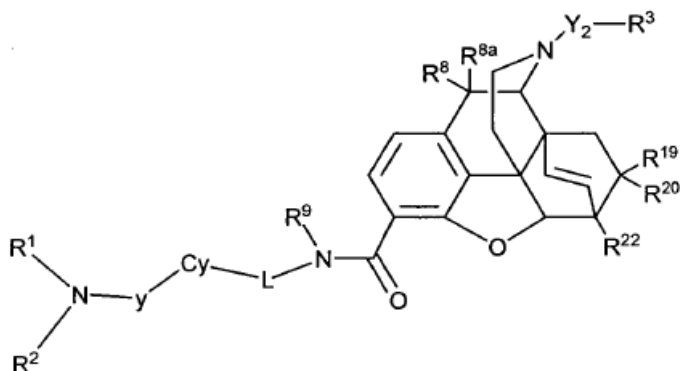
donde

- 15  $R^4$  es hidrógeno o hidroxilo;  
 $R^{19}$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $R^{20}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior e hidroxil(alquilo inferior); o  $R^{19}$  y  $R^{20}$  forman juntos un carbociclo espiro-fusionado de 5 a 10 carbonos;  
 $R^{21}$  es hidrógeno;  
 $R^{22}$  se selecciona entre hidroxilo, alcoxi inferior y  $-NR^{13}R^{14}$ ; o  
 20  $R^{21}$  y  $R^{22}$  forman juntos un carbonilo o un sustituyente vinilo;  
 $R^{13}$  es hidrógeno o alcoxi inferior opcionalmente sustituido; y  
 $R^{14}$  es hidrógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo o fumarato.

- V. morfianos donde  $R^4$  y  $R^{21}$  forman un sexto anillo adicional que puede ser saturado:



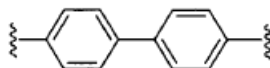
o insaturado:



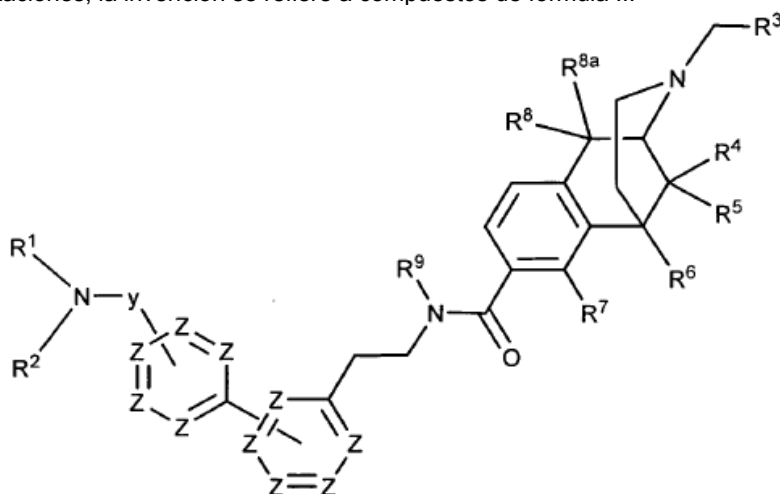
donde:

- 5      R<sup>19</sup> es hidrógeno;  
       R<sup>20</sup> es hidroxil(alquilo inferior); y  
       R<sup>22</sup> es alcoxi inferior.

En algunas realizaciones, un ejemplo de Cy incluye:



- 10    En algunas realizaciones, la invención se refiere a compuestos de fórmula II:



II

En algunas realizaciones, Z es N. En otras realizaciones, Z es CR<sup>10</sup>. En otras realizaciones más, R<sup>10</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido o alcoxi inferior opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es metilo.

- 15    En algunas realizaciones, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunas de estas realizaciones, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son metilo. En otras

realizaciones no reivindicadas, R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es -COR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es alcoxi inferior opcionalmente sustituido. En algunas de estas realizaciones, R<sup>10</sup> es terc-butoxi. En otras realizaciones no reivindicadas, R<sup>2</sup>, junto con el nitrógeno al que está unido, es fluorenilmetil carbamato, terc-butil carbamato, bencil carbamato, acetamida, trifluoroacetamida, bencilamina, trifenilmetilamina o toluensulfonamida. En otras realizaciones no reivindicadas, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, de uno a tres anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional.

5 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es heterociclilo. En otras realizaciones más, R<sup>3</sup> es hidroxialquilo. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo.

10 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es hidroxilo. En realizaciones no reivindicadas, R<sup>4</sup> es amino o alcoxi inferior. En otras realizaciones más, R<sup>4</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) sustituido con hidroxilo o carbonilo. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo o etilo.

R<sup>5</sup> es alquilo inferior. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.

R<sup>6</sup> es alquilo inferior. En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es metilo.

15 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>7</sup> es -OR<sup>10</sup>. En realizaciones adicionales, R<sup>7</sup> es hidroxilo. En otras realizaciones más, R<sup>7</sup> es NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. En otras realizaciones, R<sup>7</sup> es NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> o NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden formar juntos de uno a tres anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional. Más arriba, en los subgéneros III, IV y V se muestran algunos ejemplos representativos.

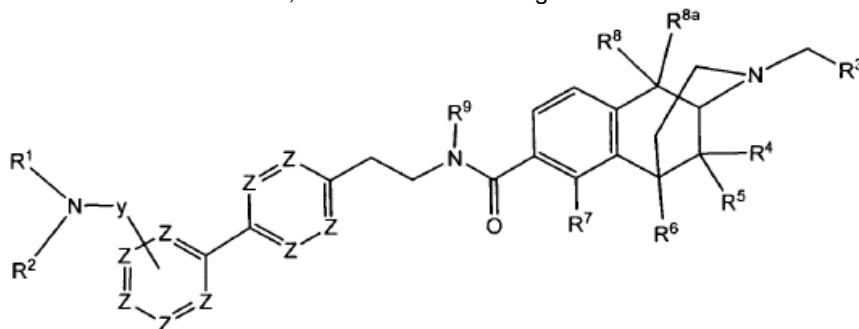
20 En una realización de la invención, tanto R<sup>8</sup> como R<sup>8a</sup> son hidrógeno. En otra realización R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> forman juntos =O.

En algunas realizaciones, R<sup>9</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>9</sup> es alquilo inferior.

25 En algunas realizaciones R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, en cada caso independientemente, hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es alcoxi inferior opcionalmente sustituido y R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones más, R<sup>10</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido y R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es arilo opcionalmente sustituido y R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> es hidroxilo o amino y R<sup>11</sup> es hidrógeno o metilo. En una realización de la invención, "y" es CH<sub>2</sub>. En otra realización, "y" es un enlace directo.

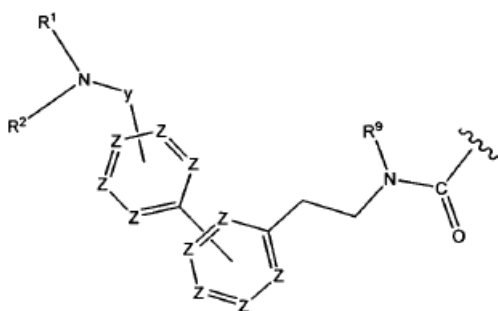
30 En algunas realizaciones, Z es CH. En otras realizaciones, Z es N. En los puntos de unión del grupo NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> al anillo aromático distal y del anillo aromático distal al anillo aromático proximal, Z debe ser igual a C.

En algunas realizaciones de la invención, la fórmula II tiene la siguiente orientación:



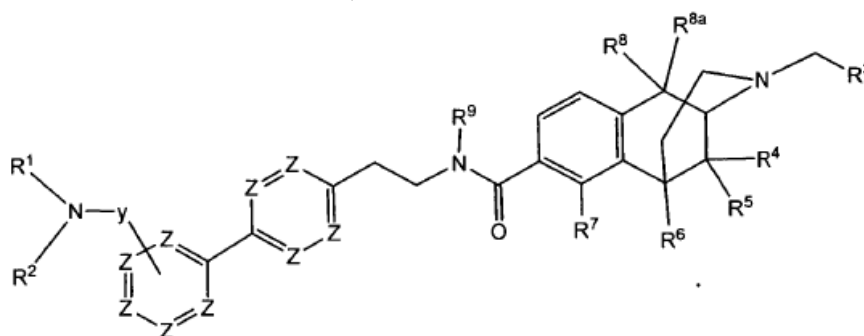
En adelante, el siguiente residuo



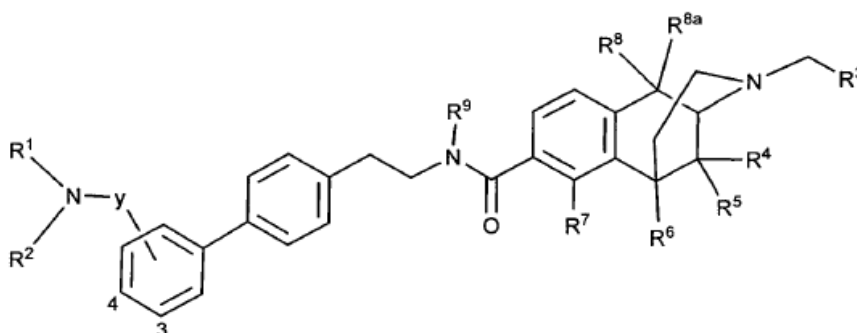


se denominará a veces "Q".

En determinadas realizaciones de la invención, los anillos aromáticos de Q tienen una orientación "para":

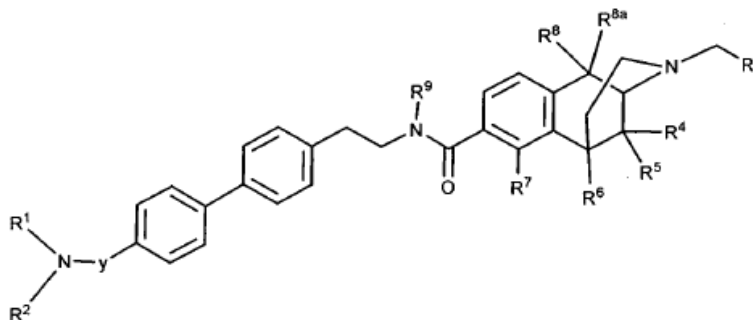


5 En otras realizaciones, cada Z es igual a carbono



10 En determinadas realizaciones de la fórmula I y la fórmula II, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup> y R<sup>9</sup> son en cada caso hidrógeno, R<sup>5</sup> es metilo y R<sup>6</sup> es metilo o etilo. En algunas de estas realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es 3-oxo-5-ciclopentil-1-pentanilo. En alguna de estas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopropilo. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es hidroxiciclopropilo. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclobutilo. En otras realizaciones más, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es fenilo, furanilo o tetrahidrofuranilo. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es vinilo o dimetilvinilo.

En algunas realizaciones de la invención, -yNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> está unido en la orientación "para" (la posición 4):



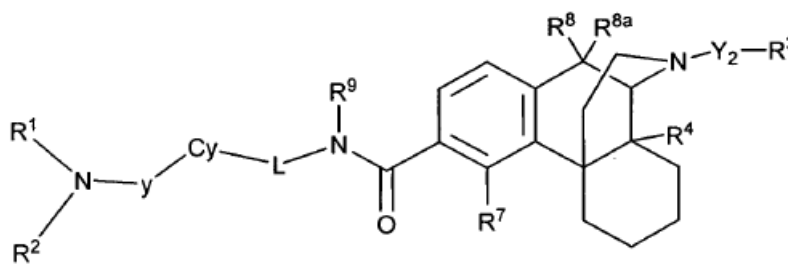
15 En algunas de estas realizaciones, "y" es un enlace directo. En otras realizaciones más, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son iguales a alquilo inferior. En algunas realizaciones R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan en cada caso entre hidrógeno y metilo. En otras realizaciones, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son metilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es alquilo inferior sustituido. Por ejemplo, R<sup>2</sup> podría ser trifenilmetilo o bencilo. En realizaciones no reivindicadas,

5  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{SO}_2R^{10}$ . En alguna de estas realizaciones,  $R^{10}$  es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo tolueno. En otras realizaciones no reivindicadas,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{COR}^{10}$ . En alguna de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo fluorenilmetoxi, t-butoxi, o benciloxi. En otras de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo metilo o trifluorometilo. En alguna de las realizaciones no reivindicadas,  $R^2$ , junto con el nitrógeno al que está unido, es carbamato de fluorenilmetilo, carbamato de terc-butilo, carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, bencilamina, trifenilmetilamina o toluensulfonamida. En otras realizaciones no reivindicadas,  $-\text{NR}^1R^2$  forman juntos de uno a tres anillos opcionalmente sustituidos. Un ejemplo es ftalimida.

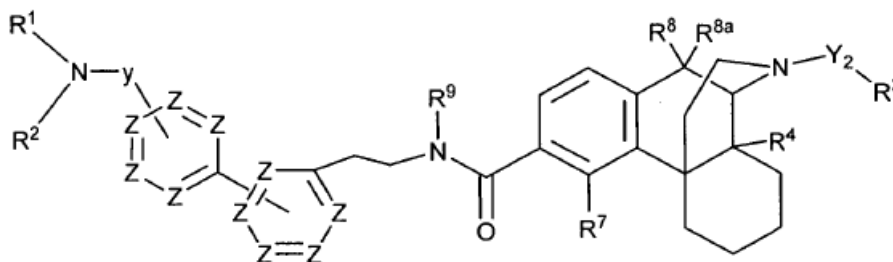
10 En algunas de estas realizaciones, "y" es  $-\text{CH}_2$ . En otras realizaciones, tanto  $R^1$  como  $R^2$  son iguales a alquilo inferior. En algunas de estas realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan en cada caso entre hidrógeno y metilo. En otras realizaciones, tanto  $R^1$  como  $R^2$  son metilo. En otras realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es alquilo inferior sustituido. Por ejemplo,  $R^2$  podría ser trifenilmetilo o bencilo. En realizaciones no reivindicadas,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{SO}_2R^{10}$ . En algunas de estas realizaciones,  $R^{10}$  es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo tolueno. En otras realizaciones no reivindicadas,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{COR}^{10}$ . En algunas de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo fluorenilmetoxi, t-butoxi, o benciloxi. En otras de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo metilo o trifluorometilo. En algunas de las realizaciones no reivindicadas,  $R^2$ , junto con el nitrógeno al que está unido, es carbamato de fluorenilmetilo, carbamato de terc-butilo, carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, bencilamina, trifenilmetilamina o toluensulfonamida. En otras realizaciones no reivindicadas,  $-\text{NR}^1R^2$  forman juntos de uno a tres anillos opcionalmente sustituidos. Un ejemplo es ftalimida.

25 En algunas realizaciones de la invención  $-\text{NR}^1R^2$  está unido en orientación "meta" (la posición 3). En algunas de estas realizaciones, "y" es un enlace directo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan en cada caso entre hidrógeno y metilo. En otras realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es alquilo inferior sustituido. Por ejemplo,  $R^2$  podría ser trifenilmetilo o bencilo. En realizaciones no reivindicadas,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{SO}_2R^{10}$ . En algunas de estas realizaciones,  $R^{10}$  es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo tolueno. En otras realizaciones no reivindicadas,  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es  $-\text{COR}^{10}$ . En algunas de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo fluorenilmetoxi, t-butoxi, o benciloxi. En otras de estas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo metilo o trifluorometilo. En algunas de las realizaciones no reivindicadas,  $R^2$ , junto con el nitrógeno al que está unido, es carbamato de fluorenilmetilo, carbamato de terc-butilo, carbamato de bencilo, acetamida, trifluoroacetamida, bencilamina, trifenilmetilamina o toluensulfonamida. En otras realizaciones no reivindicadas,  $-\text{NR}^1R^2$  forman juntos de uno a tres anillos opcionalmente sustituidos. Un ejemplo es ftalimida.

En algunas realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  forman juntos un anillo:

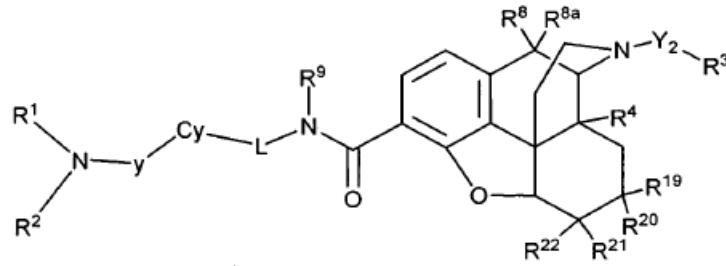


35 En algunas de estas realizaciones,  $R^4$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  son hidrógeno en cada caso. En otras realizaciones,  $R^8$  y  $R^{8a}$  son en cada caso hidrógeno y  $R^4$  es hidroxilo. En realizaciones no reivindicadas,  $R^4$  es amino. En algunas de estas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^3$  es ciclopropilo o ciclobutilo. En otras realizaciones,  $R^3$  es vinilo. En otras realizaciones,  $R^3$  es tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula



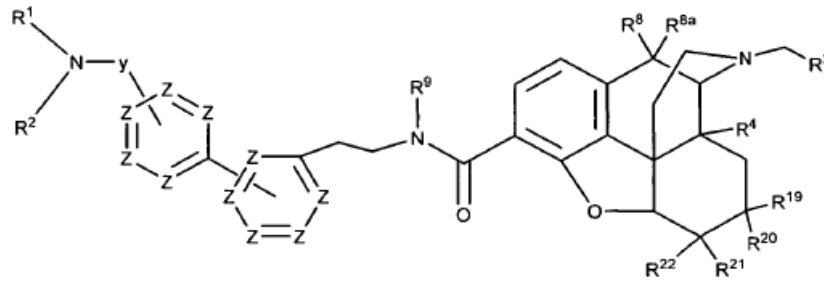
40

En algunas realizaciones,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos dos anillos, con la estructura:



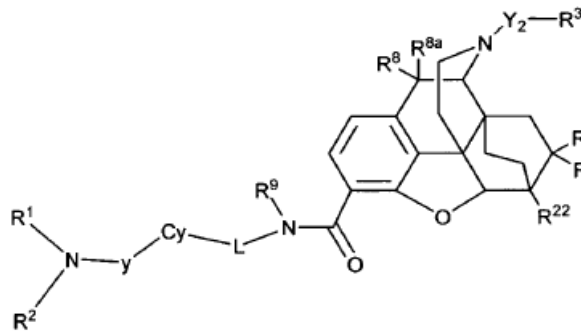
- 5 En estas realizaciones,  $R^{19}$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $R^{21}$  es hidrógeno. En algunas de estas realizaciones,  $R^{20}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior e hidroxi(alquilo inferior). En otras realizaciones,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  forman juntos un carbociclo espiro-fusionado de 5 a 10 carbonos. En otras realizaciones,  $R^{22}$  se selecciona entre hidroxi, alcoxi inferior y  $-NR^{13}R^{14}$ . En otras realizaciones,  $R^{13}$  es hidrógeno o alcoxi inferior opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{14}$  es hidrógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo o fumarato.

En otras realizaciones,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  forman juntos un carbonilo o un sustituyente vinilo. En algunas realizaciones (a), los compuestos tienen la fórmula

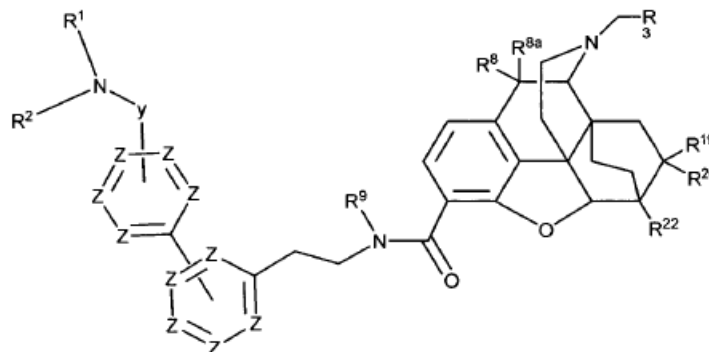


10

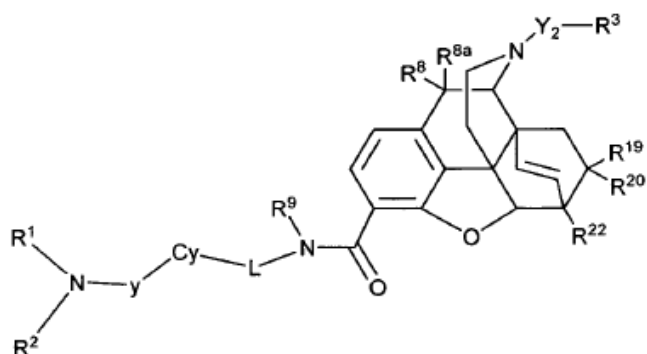
En otras realizaciones (b),  $R^4$  y  $R^{21}$  forman juntos un sexto anillo ejemplificado a continuación:



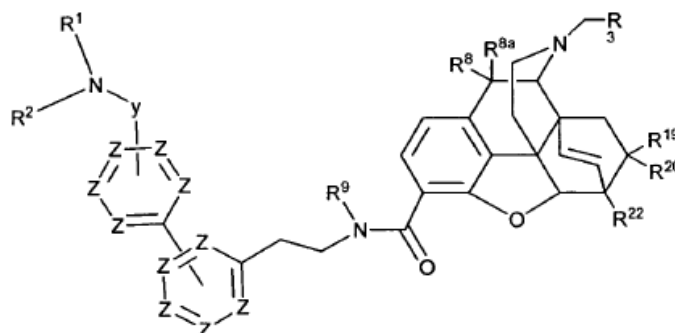
En algunas de estas realizaciones (c), los compuestos tienen la fórmula



- 15 En otra realización (d),  $R^4$  y  $R^{21}$  forman un sexto anillo ejemplificado por:

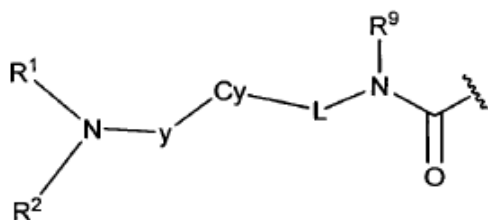


En algunas realizaciones (e), los compuestos tienen la fórmula

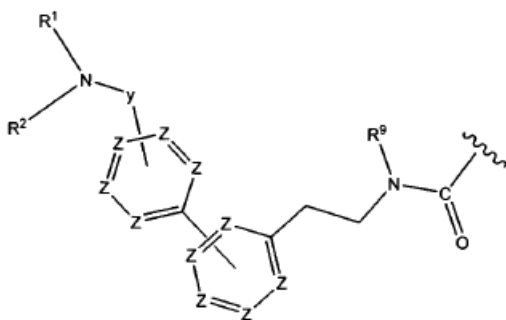


En las realizaciones (b), (c), (d) y (e), R<sup>19</sup> es hidrógeno; R<sup>20</sup> es hidroxí(alquilo inferior); y R<sup>22</sup> es alcoxi inferior.

- 5 En un aspecto no reivindicado se proporciona un método para preparar un segundo compuesto que interactúa con un receptor opioide cuando se conoce un primer compuesto que interactúa con un receptor opioide. Cuando el primer compuesto contiene un hidroxilo fenólico, el método incluye convertir el hidroxilo fenólico en un residuo de la estructura:



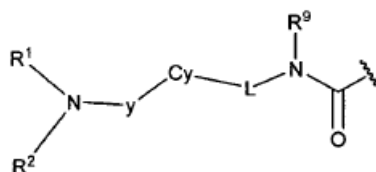
- 10 En algunas realizaciones, el residuo es



que se designará a veces "Q".

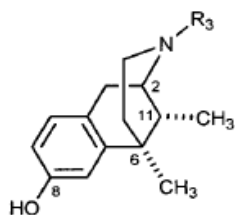
- 15 En la técnica es sabido que los compuestos que son agonistas  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  muestran actividad analgésica; los compuestos que son agonistas  $\mu$  selectivos muestran actividad antidiarreica y son útiles para el tratamiento de la discinesia; los antagonistas  $\mu$  y los agonistas  $\kappa$  son útiles para el tratamiento de la adicción a la heroína, la cocaína, el alcohol y la nicotina; los agonistas  $\kappa$  son además agentes antipruriginosos y son útiles para el tratamiento de la hiperalgesia. Recientemente se ha descubierto [Peterson y col., Biochem. Farmacol. 61, 1141-1151 (2001)] que los agonistas  $\kappa$  también son útiles para el tratamiento de infecciones retrovirales. En general, los isómeros dextrógiros de morfínanos de tipo III arriba indicados son útiles como antitusivos y
- 20 anticonvulsivos.

En los siguientes gráficos se muestran ligandos de los receptores opioides conocidos por una alta afinidad. La sustitución de OH con el residuo

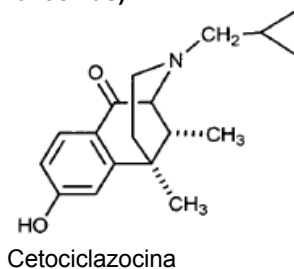


5 o con Q en estos compuestos produce compuestos que muestran una actividad similar y mejor biodisponibilidad.

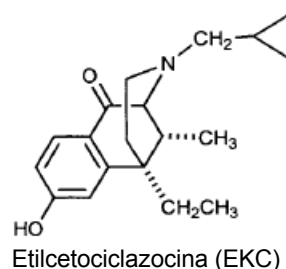
**Gráfico 1. Ligandos de Receptor de Opioides Benzomorfinanos (también conocidos como 2,6-metano-3-benzazocinas)**



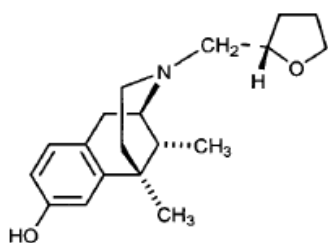
Ciclazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$   
 Metazocina,  $R_3 = \text{CH}_3$   
 Fenazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$   
 SKF 10.047,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$   
 Pentazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$   
 (todas racémicas)



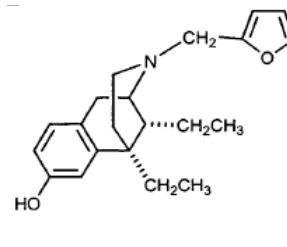
Cetociclazocina



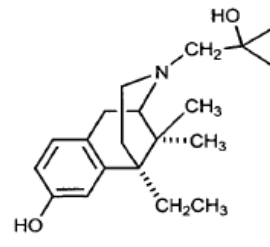
Etilcetociclazocina (EKC)



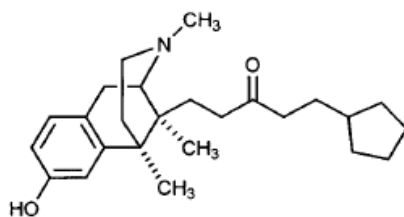
MR2034 - estructura de núcleo "Merz" (opt. activa)



MR2266

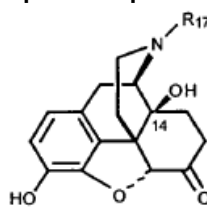
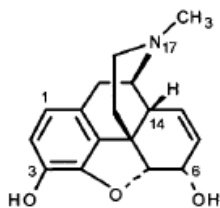


Bremazocina

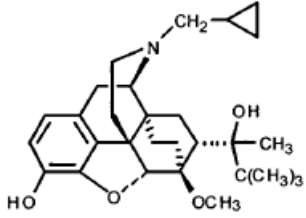


WIN 44.441

**Gráfico 2. Ligandos de Receptor de Opioides Morfina y Morfinanos**



Morfina



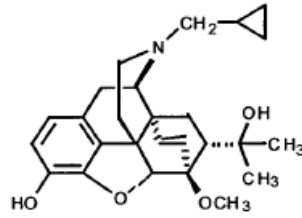
Buprenorfina

Naltrexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C-C}_3\text{H}_5$

Naloxona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=CH}_2$

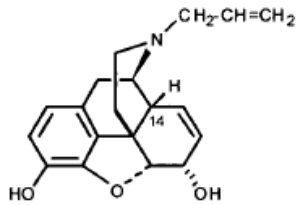
Nalmexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=C(CH}_3)_2$

Oximorfona;  $R_{17} = \text{CH}_3$

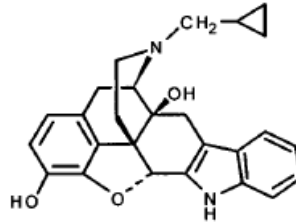


Diprenorfina

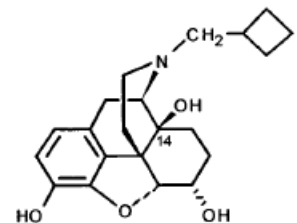
Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



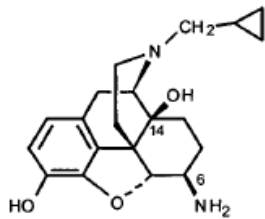
Nalorfina



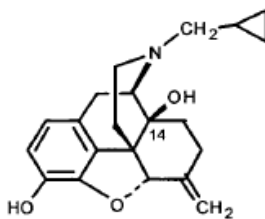
Naltrindol



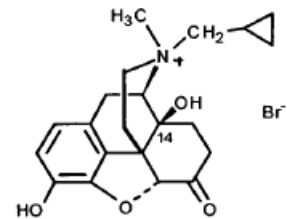
Nalbufina



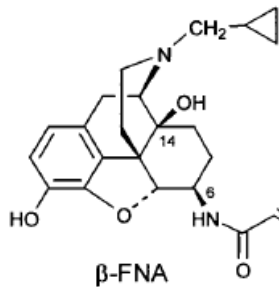
$\beta$ -Naltrexamina



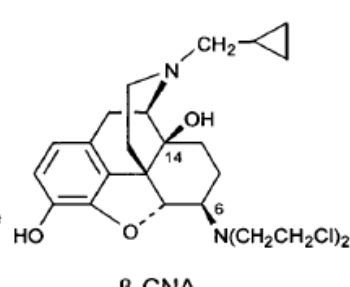
Nalmefeno



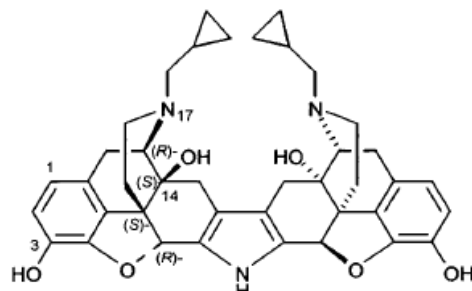
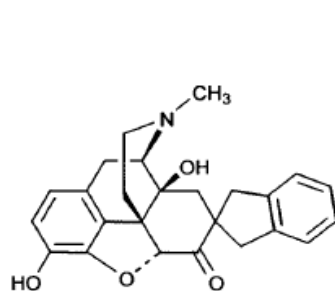
Metilnaltrexona



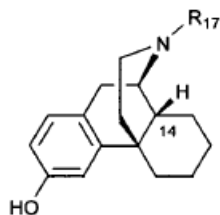
$\beta$ -FNA



$\beta$ -CNA

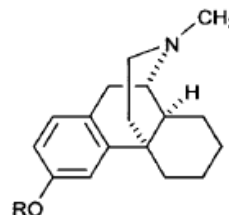


SIOM (agonista  $\delta$ )



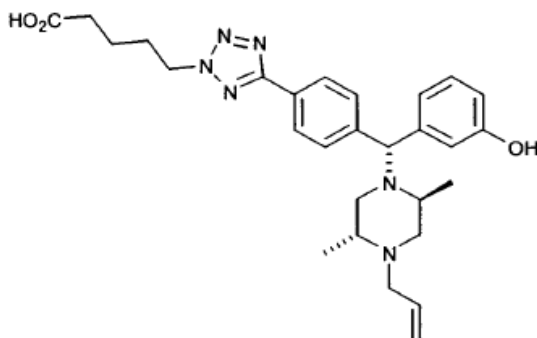
Levorfanol;  $R_{17} = \text{CH}_3$   
 Ciclorfano;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-c-C}_3\text{H}_5$   
 MCL 101;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-c-C}_4\text{H}_7$   
 Butorfanol;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-c-C}_4\text{H}_7$   
 y 14-OH  
 Núcleo híbrido de Merz-morfinano;  
 $R_{17} = \text{CH}_2(\text{S})\text{-tetrahidrofurfurilo}$

*nor*-BNI (Norbinaltorfimina)  
 N° Reg = 105618-26-6

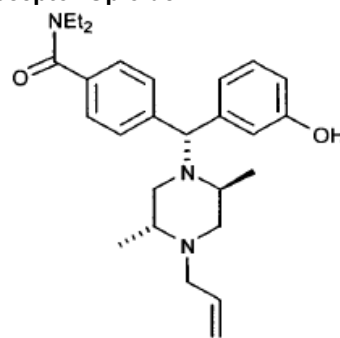


Dextrometorfano;  $R = \text{CH}_3$   
 Dextrorfano;  $R = \text{H}$   
 (nota - estereoquímica "opuesta")

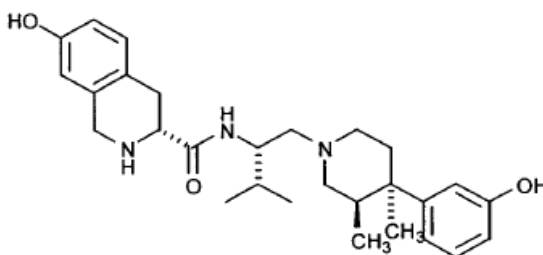
**Gráfico 3. Diversos Ligandos de Receptor Opiode**



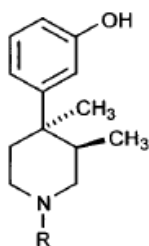
Número de Registro: 216531-48-5



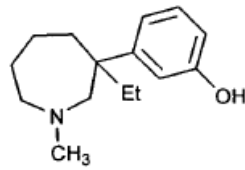
Número de Registro: 155836-52-5



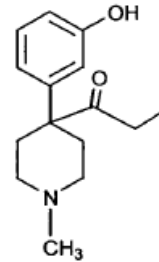
Número de Registro: 361444-66-8



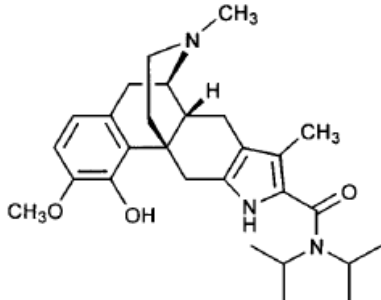
$R = \text{CH}_3$ ; Número de Registro: 69926-34-7  
 $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}$ ;  
 Número de Registro: 119196-09-8  
 $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ;  
 Número de Registro: 156130-44-8  
 $R = (\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ; Número de Registro: 151022-07-0  
 $R = (\text{CH}_2)_3\text{-2-tienilo}$ ; Número de Registro: 149710-80-5



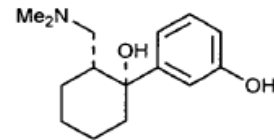
Meptanizol  
Número de Registro: 59263-76-2



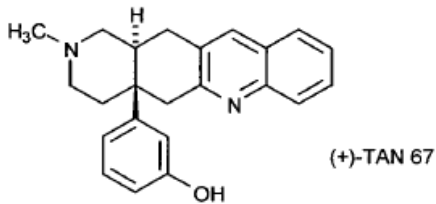
Cetobemidona  
Número de Registro: 469-79-4



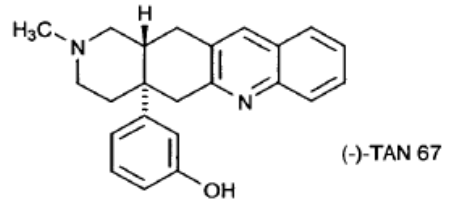
Número de Registro: 177284-71-8



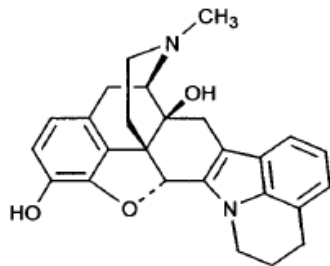
Metabolito activo de tramadol  
Número de Registro: 80456-81-1



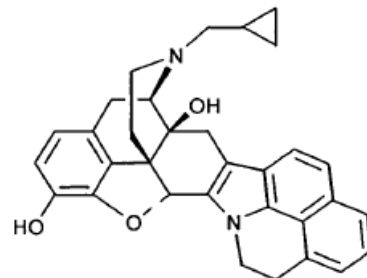
Número de Registro: 189263-70-5



Número de Registro: 173398-79-3

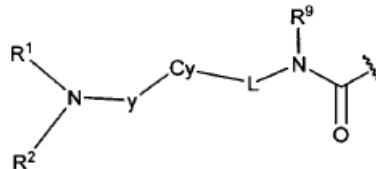


Número de Registro: 189016-07-7



Número de Registro: 189015-08-5

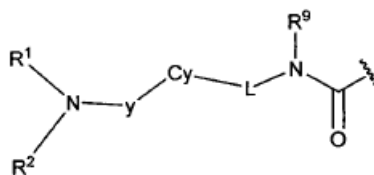
En Aldrich, J.V. "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. M.E.Wolff, John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44, se describen otros ligandos de receptor opioide. En todos excepto dos de los compuestos anteriores, hay un solo OH fenólico que ha de ser sustituido por el residuo



5

o por Q de acuerdo con la presente invención. En la norbinaltorfimina y 361444-66-8 hay dos OH fenólicos y cualquiera de los dos o ambos se sustituyen por el residuo



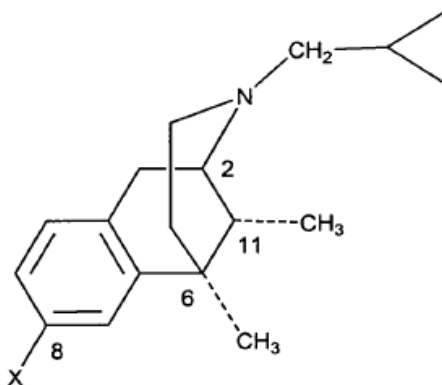


o por Q.

Los ensayos de unión utilizados para seleccionar los compuestos son similares a los previamente notificados por Neumeyer y col., Design and Synthesis of Novel Dimeric Morphinan Ligands para los receptores opioides  $\kappa$  y  $\mu$ . *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5162. Se incubaron proteínas de membrana de células CHO que expresaban de forma estable un tipo del receptor opioide humano con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 1 nM [ $^3$ H]U69,593<sup>10</sup> ( $\kappa$ ), 0,25 nM [ $^3$ H]DAMGO<sup>11</sup> ( $\mu$ ) o 0,2 nM [ $^3$ H]naltrindol<sup>12</sup> ( $\delta$ ) en un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 a 25°C. Para el [ $^3$ 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 utilizó un tiempo de incubación de 3 horas. 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 inclusión de naloxona 10  $\mu$ M. La unión se finalizó mediante filtrado de las muestras a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32 utilizando una cosechadora de cultivo 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 recontaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint A. Para la unión de [ $^3$ H]naltrindol y [ $^3$ H]U69,593, los filtros se impregnan con polietilenimina al 0,1% durante al menos 60 minutos antes de su uso. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon mediante ajuste por mínimos cuadrados con un análisis probit logarítmico. Los valores K<sub>i</sub> de los compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación  $K_i = (IC_{50})/(1+S)$ , donde S = (concentración de radioligando)/(K<sub>d</sub> de radioligando)<sup>13</sup>. Los datos son el promedio  $\pm$ SEM de al menos tres experimentos realizados por triplicado.

Ensayos de Unión [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S. En un volumen final de 0,5 ml se incubaron 12 concentraciones diferentes de cada compuesto de ensayo con 15  $\mu$ g ( $\kappa$ ), 10  $\mu$ g ( $\delta$ ) o 7,5  $\mu$ g ( $\mu$ ) de membranas celulares de CHO que expresaban de forma estable el receptor opioide  $\kappa$ ,  $\delta$  o  $\mu$  humano. El tampón de ensayo consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3  $\mu$ M, y NaCl 100 mM. La concentración final de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S era 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante inclusión de GTP $\gamma$ S 10  $\mu$ M. La unión se inició mediante 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 recontaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios E<sub>máx</sub> y EC50  $\pm$ SEM de al menos tres experimentos independientes, realizados por triplicado. Para el cálculo de los valores E<sub>máx</sub>, la unión basal de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S se ajustó al 0%. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides  $\mu$ , se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor opioide  $\mu$  con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 200 nM del DAMGO agonista de  $\mu$ . Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides  $\kappa$ , se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor opioide  $\kappa$  con el compuesto en presencia de 100 nM del agonista  $\kappa$  U50,488. Para determinar si un compuesto era un antagonista sobre los receptores  $\delta$ , se incubaron membranas de CHO que expresaban el receptor  $\delta$  con 12 concentraciones diferentes del compuesto de ensayo en presencia de 10 nM del agonista  $\delta$ -selectivo SNC 80.

Ejemplos - Subseries de ciclazocina



Núcleo de ciclazocina

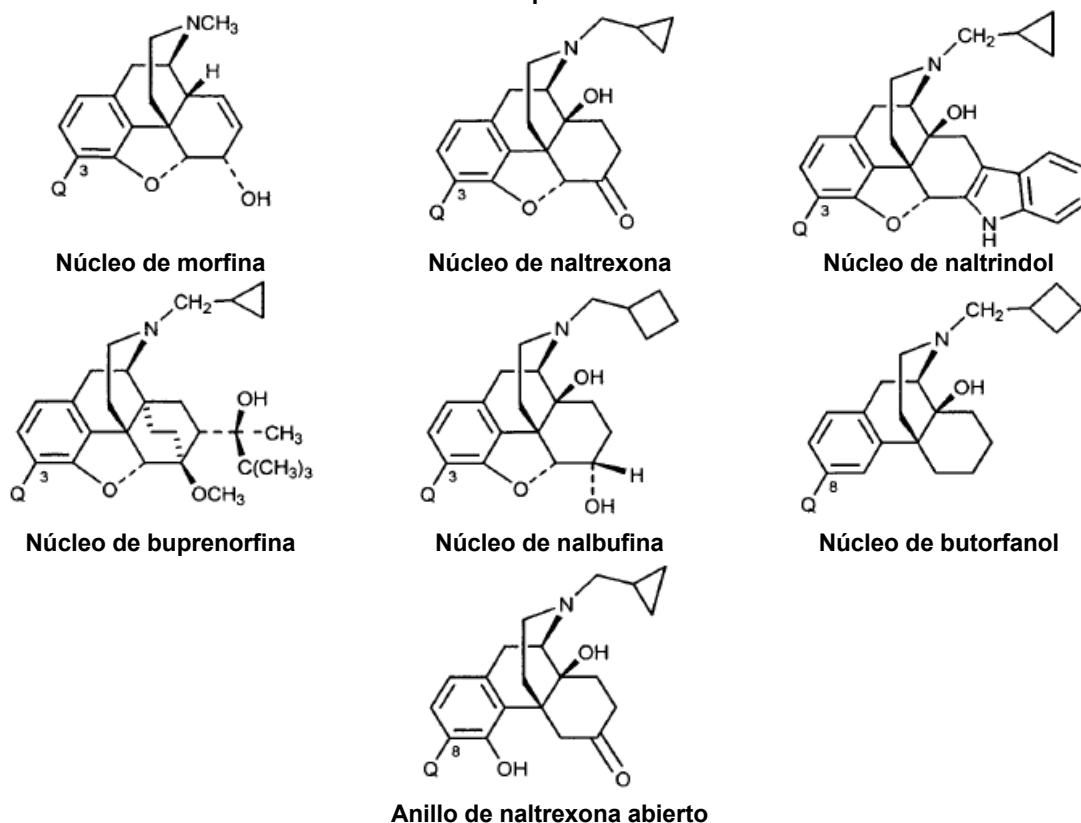
K<sub>i</sub> (nM  $\pm$ SE)

K<sub>i</sub>

40

Ejemplo nº	X	[ <sup>3</sup> H]DAMGO (μ)	[ <sup>3</sup> N]Naltrindol(δ)	[ <sup>3</sup> H]U69,593(κ)
MV-E-126	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,087±0,0077	1,4±0,071	0,76±0,12
SJJ-B-074c	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,18±0,055	2,5±0,17	0,2±0,022
SJJ-B-112g	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,0014±0,00010	1,5±0,078	0,39±0,0085
SJJ-C-027b	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-BocNHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,32±0,015	3,1±0,34	3,4±0,32
SJJ-C-013b	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	0,09±0,0054	3,7±0,15	1,9±0,014

Tabla 3 - Otros Opioides Precusores



- 5 La actividad antinociceptiva se evalúa mediante el método descrito por Jiang y col. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), página 1022]. Se espera que los ED<sub>50</sub> de compuestos de la invención sean inferiores a 100 nmol en el test Writhing al ser administrados vía i.c.v. y también se espera un aumento de la duración de acción en los compuestos de la invención en comparación con sus "precursores" al ser administrados vía i.p.

Definiciones

- 10 Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones a lo largo de toda esta especificación.

- 15 El término "alquilo" incluye estructuras de hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. Una combinación sería, por ejemplo, ciclopropilmetilo. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-butilo y t-butilo, ciclobutilo y similares. Grupos alquilo preferentes son aquellos de C<sub>20</sub> o menos. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos de hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y similares.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de ellas unidos a la estructura principal mediante un oxígeno. Los

ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a grupos de uno a cuatro carbonos.

5 Los términos "arilo" y "heteroarilo" significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o un sistema de anillo tricíclico aromático o heteroaromático de 13 o 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. Tal como se utilizan aquí, los términos "arilo" y "heteroarilo" se refieren a grupos donde uno o más anillos son aromáticos, pero sin necesidad de que lo sean todos ellos.

15 El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo unido a un anillo arilo. Como ejemplos se mencionan bencilo, fenetilo y similares. El término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen piridinilmetilo, pirimidinilmetilo y similares.

El concepto "hidrocarburo C<sub>1</sub> a C<sub>20</sub>" significa un grupo lineal, ramificado o cíclico consistente en hidrógeno y carbono como únicos constituyentes elementales, e incluye alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alquenilo, alquínilo, arilo y combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, canforilo y naftiletilo.

20 El término "heterociclo" significa un residuo cicloalquilo o arilo donde uno o dos de los carbonos se ha sustituido por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de 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 habitualmente metilendioxifenilo cuando se encuentra en forma de sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares.

30 Alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc. sustituido se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo donde hasta tres átomos de H de cada grupo se han sustituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, acilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo inferior, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxi, alcoxi inferior, haloalcoxi, carboxi, carboalcoxi (también denominado alcocarbonilo), alcocarbonilamino, carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroximino, alcoximino, oxalquilo, aminosulfonilo, trilito, amidino, guanidino, ureido y benciloxi.

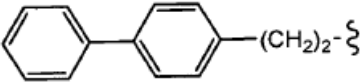
35 Prácticamente todos los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos, por lo que pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención incluye todos estos isómeros posibles 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 o reactivos quirales, o resolver empleando técnicas convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique de otro modo, los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como los isómeros geométricos Z. Del mismo modo, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

40 Algunos de los compuestos de la invención son sales cuaternarias, es decir, especies catiónicas. Por consiguiente, siempre se presentarán como sales y la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales cuyo contraión (anión) se deriva de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y agua (que formalmente suministra el anión hidróxido). Aniones farmacéuticamente aceptables adecuados para los compuestos de la presente invención incluyen hidróxido, acetato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bicarbonato, bisulfato, carbonato, canforsulfonato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolato, bromuro, cloruro, isetionato, lactato, maleato, malato, mandelato, metanosulfonato, mucato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, p-toluensulfonato, acetamidobenzoato, adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, ascorbato, aspartato, edetato de calcio, canforato, camsilato, caprato, caproato, caprilato, cinamato, ciclamato, dicloroacetato, edetato (EDTA), edisilato, embonato, estolato, esilato, fluoruro, formato, gentisato, gluceptato, glucuronato, glicerofosfato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hipurato, hidroxinaftoato, yoduro, lactobionato, malonato, mesilato, napadisilato, napsilato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, oxoglutarato, palmitato, pectinato, polímero de pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, pidolato,

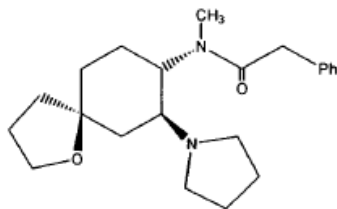
propionato, rodanida, salicilato, sebacato, estearato, tanato, teocato, tosilato y similares. La sal deseada se puede obtener mediante intercambio iónico de cualquier contraión obtenido en la síntesis del cuaternario. Esos métodos son bien conocidos por los expertos. Aunque para la preparación de formulaciones farmacéuticas serán preferentes los contraiones farmacéuticamente aceptables, otros aniones son bastante aceptables como productos intermedios sintéticos. Así, X puede ser un anión farmacéuticamente no deseable, como yoduro, oxalato, trifluorometanosulfonato y similares, cuando estas sales son productos intermedios químicos. Cuando los compuestos de la invención son biscuaternarios, como contraiones se pueden emplear dos especies monoaniónicas (por ejemplo Cl<sub>2</sub>) o una sola especie dianiónica (por ejemplo fumarato). Similarmente, se podrían emplear especies oligoaniónicas y producir sales con proporciones adecuadas de cuaternario y contraión, como (cuaternario)<sub>3</sub> citratos. Estos compuestos serían equivalentes obvios.

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

Trt = trifenilmetilo

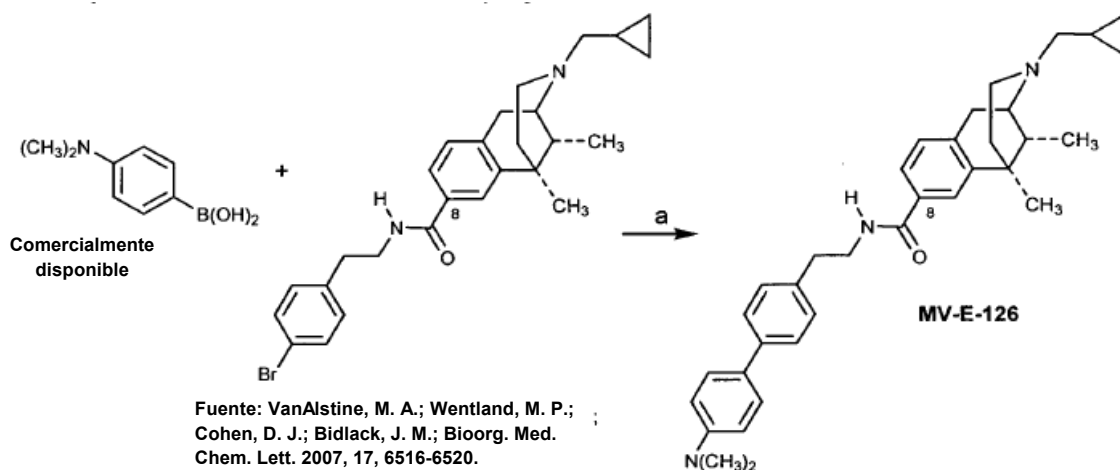


U69.593 =

- 5 Puede ocurrir que algunos residuos del sustrato de interés requieran protección y desprotección durante la conversión del fenol en el Q deseado. A lo largo de toda esta solicitud aparece terminología relacionada con la "protección" y "desprotección" de funcionalidades y con funcionalidades "protegidas". Esta terminología es entendida por los expertos en la técnica y se utiliza en el contexto de procesos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En este contexto, un grupo protector se refiere a un grupo utilizado para enmascarar una funcionalidad durante un paso de proceso donde, de lo contrario, ésta reaccionaría, pero en el que dicha reacción no es deseable. El grupo protector previene la reacción en dicho paso, pero se puede eliminar a continuación para exponer la funcionalidad original. La eliminación o "desprotección" tiene lugar una vez terminadas la o las reacciones en las que interferiría esa funcionalidad. Por consiguiente, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como ocurre más abajo, el experto puede imaginar fácilmente qué grupos serían adecuados como "grupos protectores". En manuales estándar en el campo de la química, como *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W.Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991] se analizan grupos adecuados para este fin.
- 10
- 15

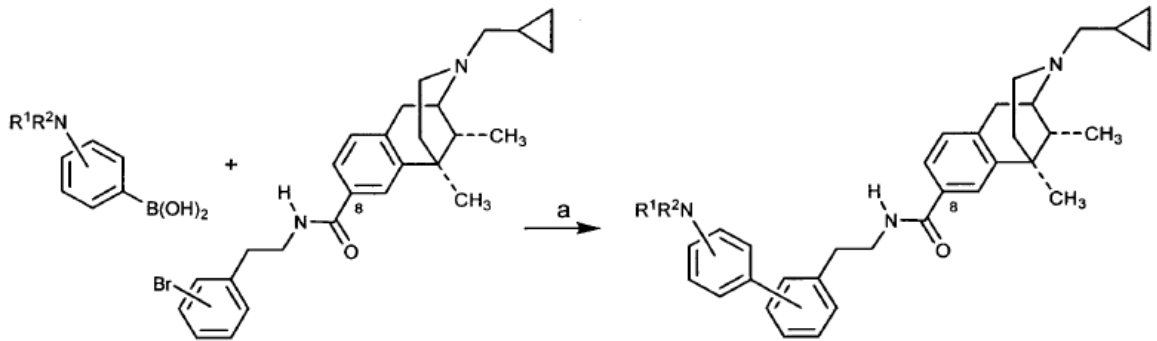
Los compuestos de la invención se sintetizan mediante uno de los métodos descritos a continuación.

## 20 Esquema 1. Síntesis de MV-E-126 mediante acoplamiento de Suzuki.

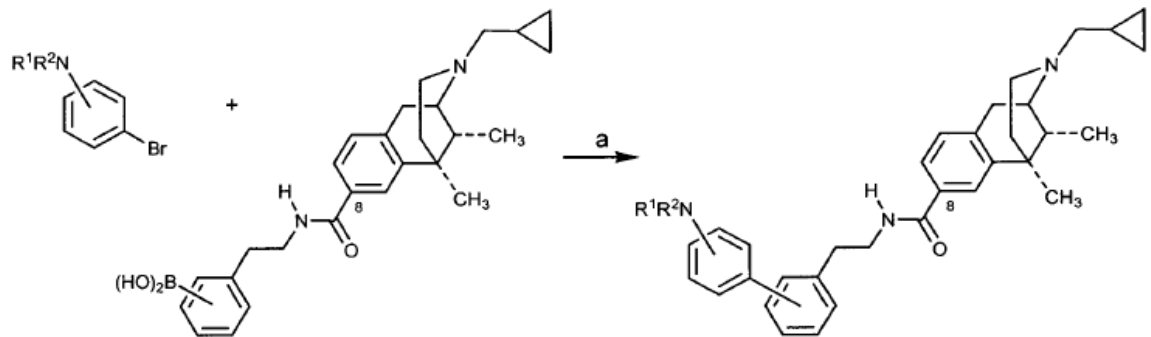


Reactivos y condiciones: (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tol, microondas (20 W), 20 minutos, 120°C.

## Esquema 2. Método general de síntesis de compuestos relacionados con MV-E-126 mediante acoplamiento de Suzuki.



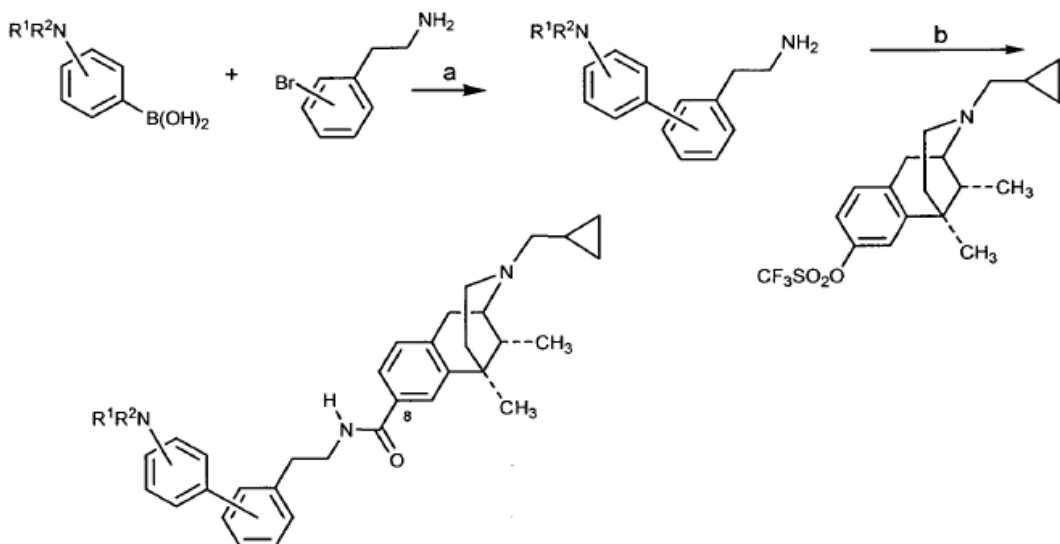
**Esquema 3. Método alternativo de síntesis de compuestos relacionados con MV-E-126 mediante acoplamiento de Suzuki.**



5

Reactivos y condiciones: (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tol, microondas (20 W), 20 minutos, 120°C.

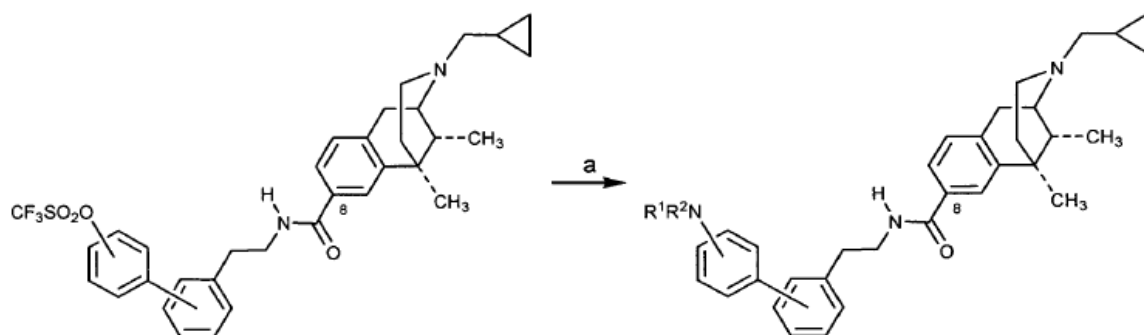
**Esquema 4. Método alternativo de síntesis de compuestos relacionados con MV-E-126 mediante acoplamiento de Suzuki.**



10

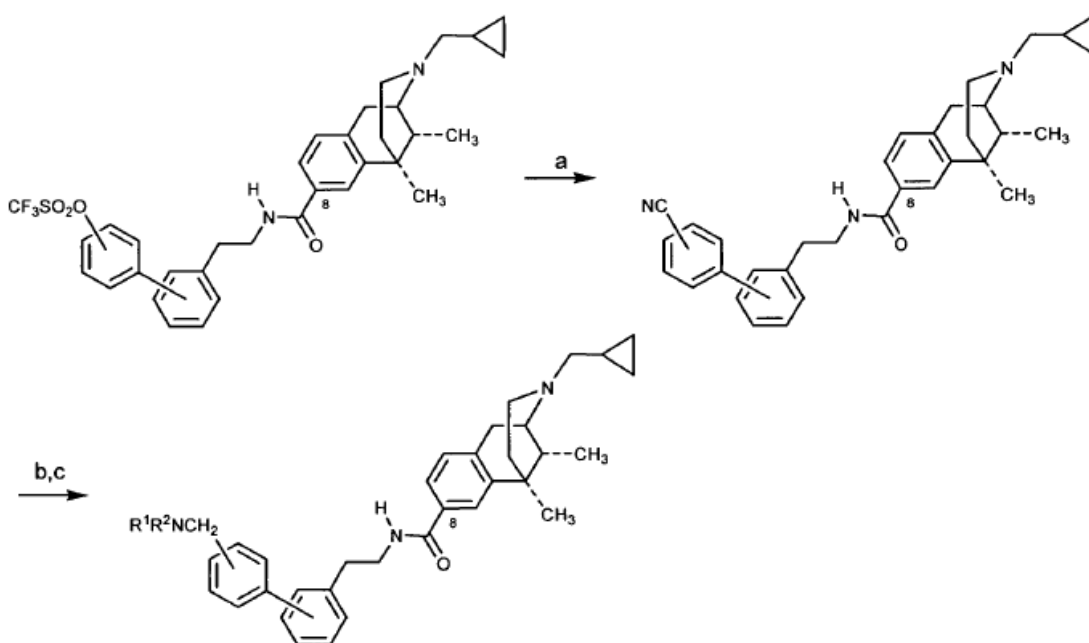
Reactivos y condiciones: (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tol, microondas (20 W), 20 minutos, 120°C; (b) Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppf, CO, Et<sub>3</sub>N, DMSO.

**Esquema 4a. Método alternativo de síntesis de MV-E-126 y compuestos relacionados mediante aminaciones de Buchwald-Hartwig.**



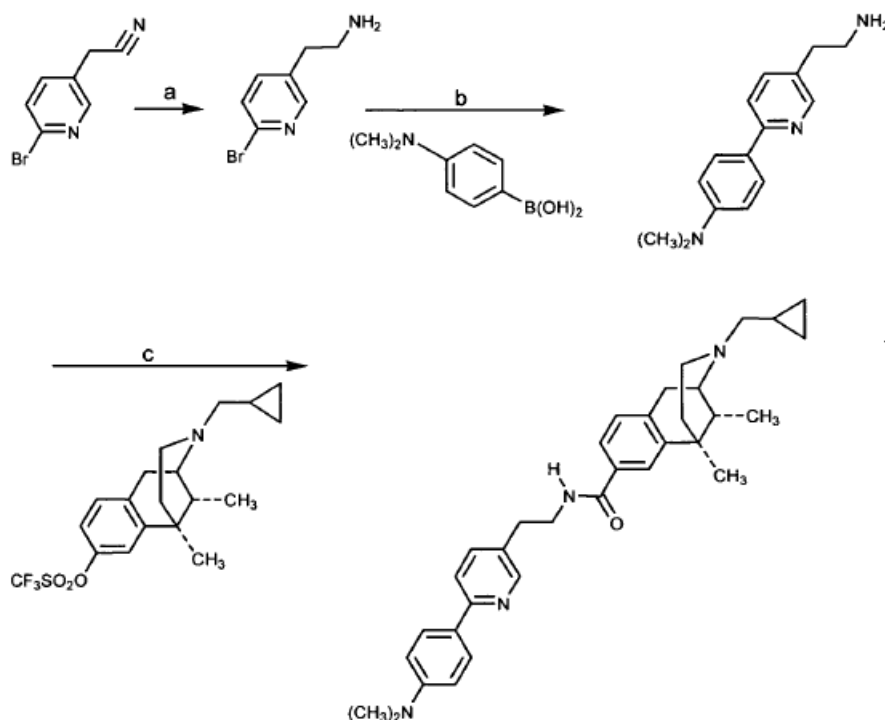
Reactivos y condiciones: (a)  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , DPPF,  $\text{NaO-t-Bu}$ , tolueno,  $80^\circ\text{C}$ .

**Esquema 5. Síntesis de compuestos relacionados con MV-E-126.**



- 5 Reactivos y condiciones: (a)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DMF; (b)  $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}_2$ , THF; (c)  $\text{NaCNBH}_3$ ; EtOH,  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ .

**Esquema 6. Método propuesto de síntesis de un análogo de piridina de MV-E-126 mediante acoplamiento de Suzuki.**



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{BH}_3$ , THF; (b)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , tol, microondas (20 W), 20 minutos,  $120^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dppf, CO,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMSO.

- 5 En general, el método de reemplazar un -OH fenólico con triflato, tal como muestra el Esquema 4, está descrito en la patente US 6.784.187.

En un espectrómetro RMN Varian Unity-300 o 500 se obtuvieron espectros RMN protónica y en determinados casos  $^{13}\text{C}$ -RMN 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 referenciaron al disolvente. Los datos de multiplicidad de RMN protónica se indican mediante s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobles) y br (ancho). Las constantes de acoplamiento están en hercios. En un espectrómetro de masas Shimadzu GC-17A GC-MS se obtuvieron los datos de los espectros de masas de ionización química de muestra de inserción directa. En un sistema Agilent 1100 serie LC/MSD (Alemania) se obtuvieron datos de espectros de masas de ionización por electrospray de infusión directa (en modo iónico con carga positiva). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión capilar Meltemp y no están corregidos. Los datos de espectros infrarrojos se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR. Los datos de rotación óptica se obtuvieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241. La estructura asignada de todos los compuestos de ensayo y productos intermedios era coherente con los datos. Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ, realizaron análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno de todos los nuevos objetivos, y los resultados estaban dentro de un  $\pm 0,4\%$  de los valores teóricos excepto en los casos indicados; la presencia de agua u otros disolventes se confirmó mediante RMN de protón. En general, las reacciones se realizaron en atmósfera de argón o nitrógeno. Los productos químicos adquiridos comercialmente se utilizaron sin purificación, a no ser que se indique otra cosa. Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Aldrich Chemical Company: N-hidroxisuccinimida, fenetilamina, 3-fenil-1-propilamina, 4-aminobifenilo, acetato de paladio, 4-fenilbencilamina y bencilamina. El siguiente reactivo fue adquirido en Trans World Chemicals: 2-(4-bifeniletilamina). Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Strem Chemicals, Incorporated: 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (dppf) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II) diclorometano [ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ]. La piridina se destiló de KOH. La DMF y el DMSO se destilaron a través de  $\text{CaH}_2$  y 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 fueron adquiridas en Aldrich Chemical Company y se utilizaron tal como se recibieron, a no ser que se indique otra cosa. El tolueno y el  $\text{Et}_2\text{O}$  se destilaron de sodio metálico. El THF se destiló de sodio/benzofenona cetilo. La piridina se destiló de KOH. El cloruro de metileno se destiló de  $\text{CaH}_2$ . La DMF y el DMSO se destilaron de  $\text{CaH}_2$  bajo presión reducida. El metanol se secó a través de tamices moleculares  $3\pm$  antes de su uso. Para la cromatografía flash en columna se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh).

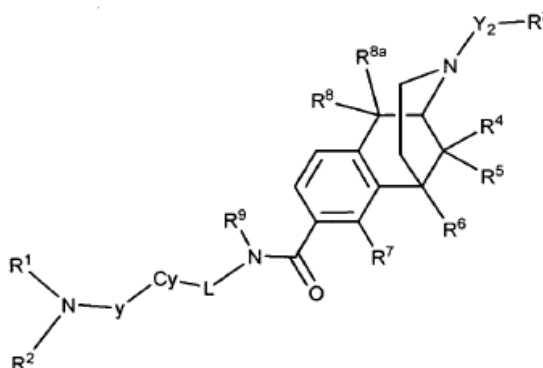
- 35 En general, la química arriba descrita actúa en presencia de los diversos grupos funcionales hallados en estructuras núcleo conocidas. Las excepciones serían la morfina y congéneres que tienen un 6-OH libre, que



se pueden proteger mediante un grupo TBDPS (t-butildifenilsililo) [véase Wentland y col., "Selective Protection and Functionalization of Morphine...", J. Med. Chem. 43, 3558-3565 (2000)].

## REIVINDICACIONES

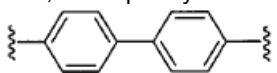
1. Compuesto de fórmula I:



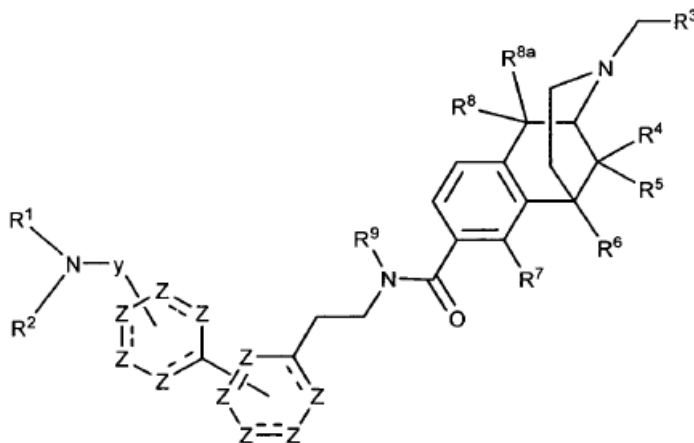
donde:

- 5  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente en cada caso entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;  
 $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo ( $C_1-C_8$ ), heterociclilo, arilo e hidroxialquilo;  
 $R^4$  se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_{20}$ ) y alquilo ( $C_1-C_{20}$ ) sustituido con hidroxilo o carbonilo;  
 10  $R^5$  es alquilo inferior;  
 $R^6$  es alquilo inferior;  
 $R^7$  se selecciona entre hidrógeno  $NR^{10}R^{11}$  y  $-OR^{10}$ ; o  
 $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar juntos de uno a tres anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;  
 15  $R^8$  y  $R^{8a}$  son ambos iguales a hidrógeno o  $R^8$  y  $R^{8a}$  juntos son =O;  
 $R^9$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior;  
 $R^{10}$  y  $R^{11}$  son en cada caso, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino o alcoxi inferior opcionalmente sustituido;  
 20  $y$  es  $-(C(R^{10})(R^{11}))_p-$  o un enlace directo, siendo  $p$  igual a 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;  
 $Y_2$  es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ , siendo  $q$  igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 $L$  es un enlace directo o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$ ; y  
 $Cy$  es  $Ar^1-B-Ar_2$ , donde  $Ar^1$  no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ ; B es un enlace directo,  $-O-$ ,  $-NR^{10}$ ,  $-SO_2$ , o  $-(C(R^{10})(R^{11}))_s-$ , siendo  $s$  igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  $Ar^2$  es un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino, cicloalquilo,  $-OR^{10}$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-CN$ ,  $-COR^{10}$  o  $-COOR^{10}$ ;  
 25  
 30 refiriéndose alquilo, alqueno, alquino, arilo o alcoxi opcionalmente sustituido a alquilo, alqueno, arilo o alcoxi en los que opcionalmente hasta tres átomos de H de cada grupo se han sustituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, acilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo inferior, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi, carboxi, carboalcoxi (también denominado alcoxicarbonilo), alcoxicarbonilamino, carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltío, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroximino, alcoximino, oxalquilo, aminosulfonilo, tritilo, amidino, guanidino y ureido; y  
 35  
 40 refiriéndose alquilo inferior a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; refiriéndose alquilo a grupos alquilo  $C_{20}$  o menos; incluyendo cicloalquilo grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono; refiriéndose los grupos alcoxi o alcoxilo a grupos de 1 a 8 átomos de carbono; refiriéndose alcoxi inferior a grupos de uno a cuatro átomos de carbono; siendo arilo y heteroarilo un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo aromático o heteroaromático bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o un sistema de anillo aromático o heteroaromático tricíclico de 13 o 14 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; siendo uno o más anillos aromáticos sin que necesariamente tengan que serlo todos; y significando hidrocarburo  $C_1$  a  $C_{20}$  un grupo lineal, ramificado o cíclico formado por hidrógeno y carbono como únicos constituyentes elementales e incluyendo alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y combinaciones de los mismos.  
 45

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Cy es:



3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II:

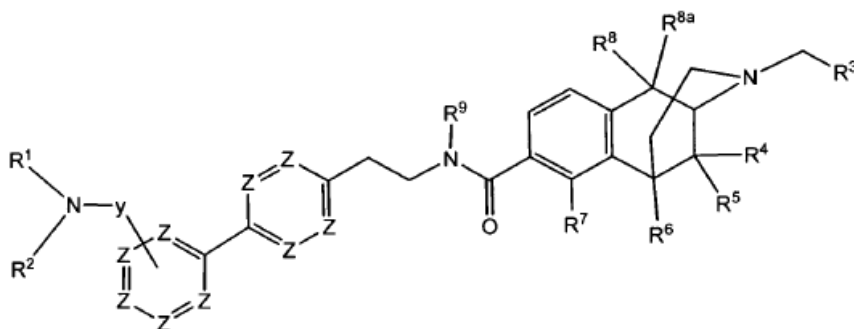


II

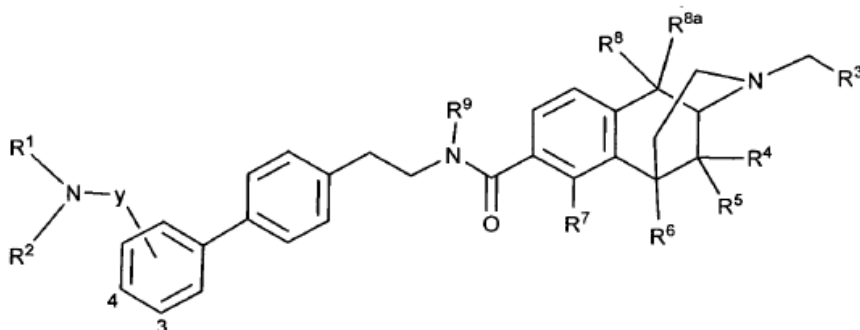
- 5 donde

Z es CR<sup>10</sup> o N, con la condición de que en todos los lugares de unión del grupo NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> y al anillo aromático distal y del anillo aromático distal al anillo aromático proximal, Z debe ser C,

donde el compuesto preferentemente tiene la fórmula

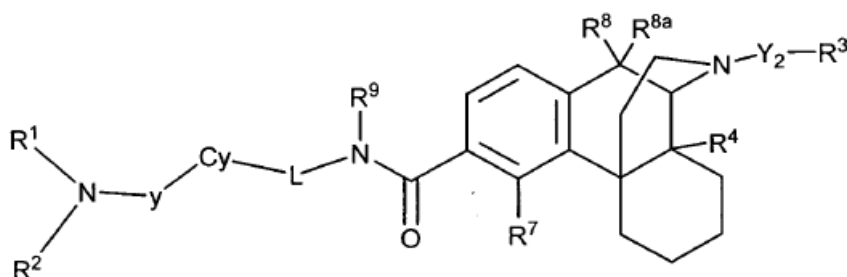


- 10 4. Compuesto según la reivindicación 3 de fórmula



- 15 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque:  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo y tetrahidrofuranilo;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno y 3-oxo-5-ciclopentil-1-pentanilo;  
 R<sup>5</sup> es metilo;  
 R<sup>6</sup> es metilo o etilo;  
 R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> son ambos hidrógeno; y  
 R<sup>9</sup> es hidrógeno.

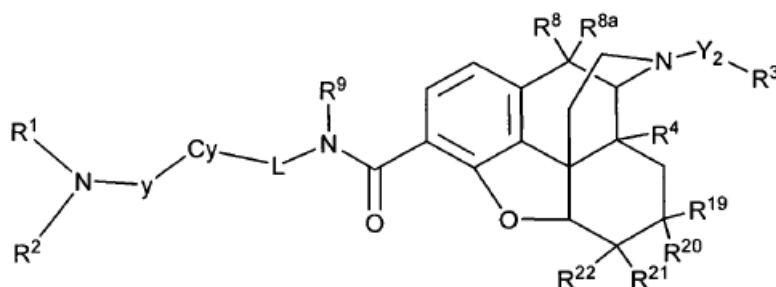
6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque  $\text{-yNR}^1\text{R}^2$  está sustituido en la posición 4.
7. Compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque  $\text{y}$  es un enlace directo o  $\text{CH}_2$ .
8. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque  $\text{-yNR}^1\text{R}^2$  está sustituido en la posición 3.
9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque  $\text{y}$  es un enlace directo.
- 5 10. Compuesto según la reivindicación 7 o 9, caracterizado porque tanto  $\text{R}^1$  como  $\text{R}^2$  se seleccionan entre metilo e hidrógeno o  $\text{R}^1$  es hidrógeno y  $\text{R}^2$  es alquilo sustituido.
11. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  forman un anillo, teniendo dicho compuesto la siguiente estructura:



10 donde preferentemente:

$\text{R}^8$  y  $\text{R}^{8a}$  son hidrógeno;  
 $\text{R}^3$  se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, vinilo y tetrahidrofuranilo; y  
 $\text{R}^4$  es hidrógeno o hidroxilo.

- 15 12. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  forman juntos dos anillos, con la siguiente estructura:

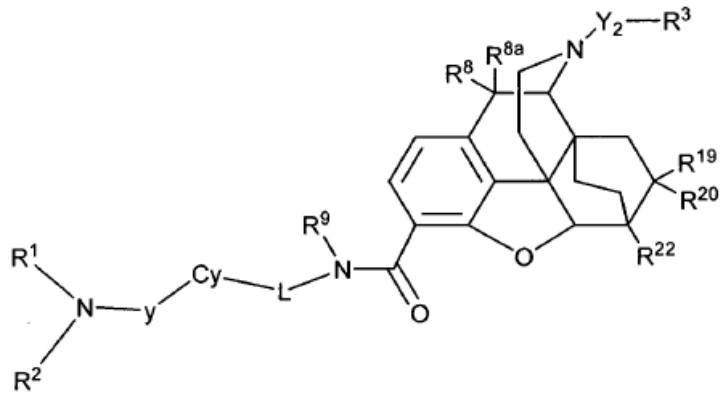


donde

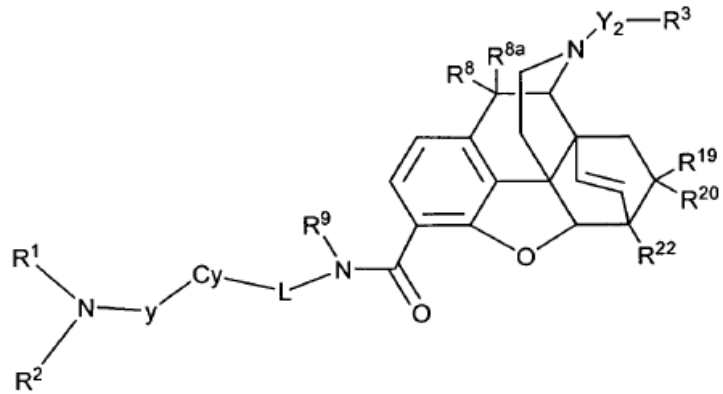
- 20  $\text{R}^4$  es hidrógeno o hidroxilo;  
 $\text{R}^{19}$  es hidrógeno o alquilo inferior;  
 $\text{R}^{20}$  se elige entre hidrógeno, alquilo inferior e hidroxil(alquilo inferior); o  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$  forman juntos un carbociclo espiro-fusionado de 5 a 10 carbonos;  
 $\text{R}^{21}$  es hidrógeno;  
 $\text{R}^{22}$  se selecciona entre hidroxil, alcoxi inferior y  $\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$ ; o  
 $\text{R}^{21}$  y  $\text{R}^{22}$  forman juntos un carbonilo o un sustituyente vinilo;  
 25  $\text{R}^{13}$  es hidrógeno o alcoxi inferior opcionalmente sustituido; y  
 $\text{R}^{14}$  es hidrógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo o fumarato;

preferentemente

$\text{R}^4$  y  $\text{R}^{21}$  forman un sexto anillo, de fórmula



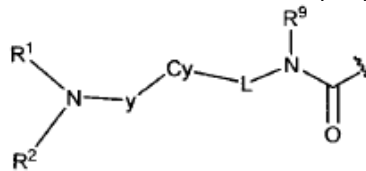
o R<sup>4</sup> y R<sup>21</sup> forman un sexto anillo, de fórmula



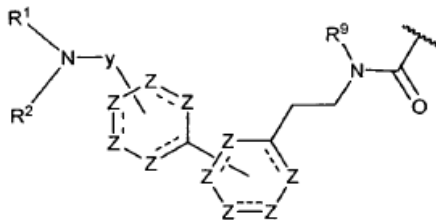
donde

- 5 R<sup>19</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>20</sup> es hidroxil(alquilo inferior); y  
 R<sup>22</sup> es alcoxi inferior.

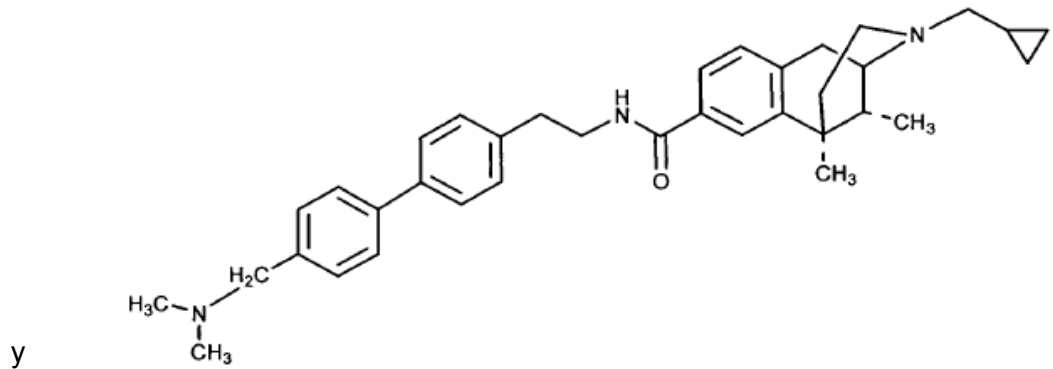
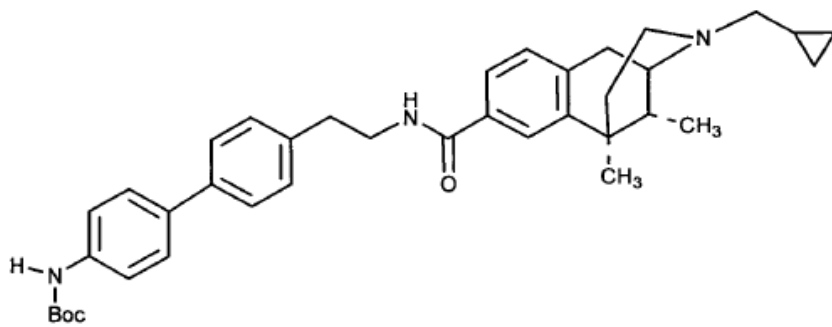
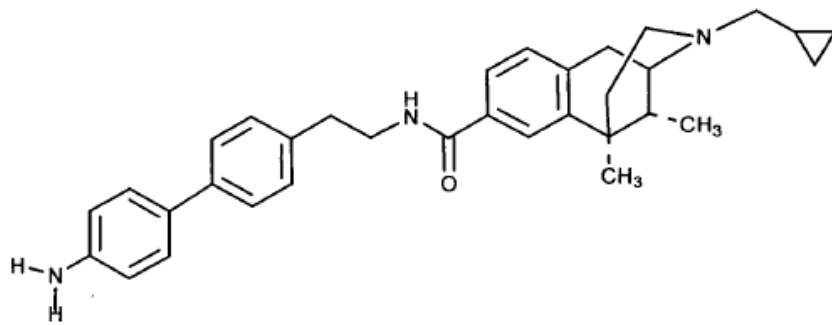
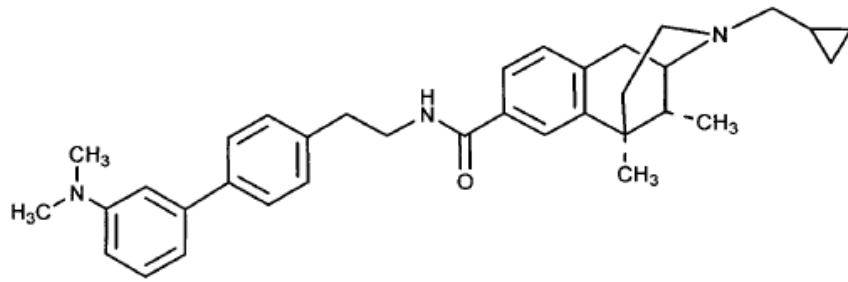
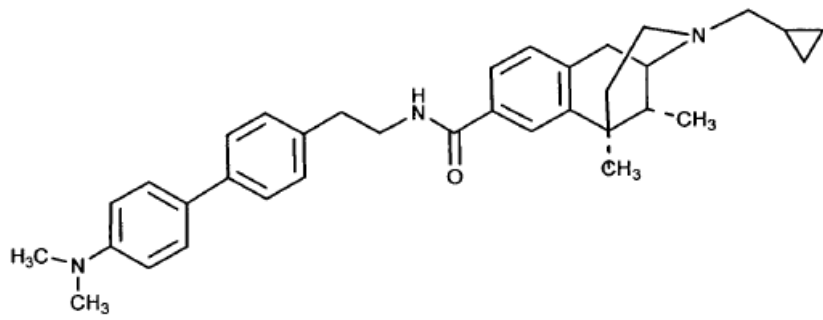
13. Compuesto según la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque



- 10 está representado por



14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre



15. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5      **16.**      Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad asociada con la unión a los receptores opioides en un paciente que lo necesita, seleccionándose dicha enfermedad o condición entre el grupo consistente en dolor, prurito, diarrea, síndrome de intestino irritable, trastorno de la motilidad intestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogadicción, seleccionándose dicha drogadicción preferentemente entre adicción a la heroína, cocaína, nicotina y alcohol.