

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 332**

51 Int. Cl.:

C07D 221/26 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 489/00 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 489/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2001 E 08004779 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 1944292**

54 Título: **2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas en posición 8 y morfinaos sustituidos en posición 3 como ligandos de receptores opioides**

30 Prioridad:

31.10.2000 US 244438 P

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

31.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WENTLAND, MARK P.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 572 332 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).

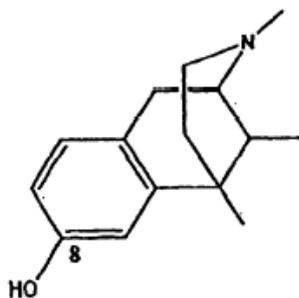
DESCRIPCIÓN

2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas en posición 8 y morfinaos sustituidos en posición 3 como ligandos de receptores opioides5 Campo de la invención

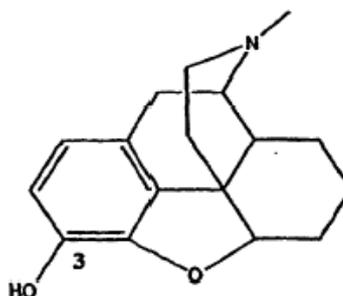
La invención se refiere a compuestos ligandos de receptores opioides derivados de una estructura benzomorfoano o morfinao. Los compuestos son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitúvivos, medicamentos anticocaína y antiadicción.

Antecedentes de la invención

- 10 Los opiáceos han sido objeto de intensas investigaciones desde que se aisló la morfina en 1805 y se han identificado miles de compuestos que tienen actividad opiácea o similar a la de los opiáceos. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 97/25331 describe derivados morfinaos heterocíclicos condensados. La patente US 4.032.529 describe 2,6-metano-3-benzazocinas N-alkil-8-aminadas y su uso como analgésicos. Muchos compuestos que interaccionan con el receptor opiádeo, incluidos los utilizados para producir analgesia (por ejemplo morfina) y los empleados para tratar la drogadicción (por ejemplo naltrexona y ciclazocina) en humanos, tienen una utilidad limitada debido a su mala biodisponibilidad oral y su muy rápida eliminación del cuerpo. Se ha comprobado que, en muchos casos, esto se debe a la presencia del grupo 8-hidroxi (OH) en las 2,6-metano-3-benzazocinas, también conocidas como benzomorfoanos [por ejemplo cidazocina y EKC (etilcetociclazocina)] y el grupo 3-OH correspondiente en los morfinaos (por ejemplo morfina).



20 numeración para benzomorfoano



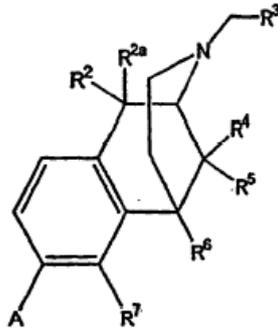
numeración para morfinao

- 25 La alta polaridad de estos grupos hidroxilo retrasa la absorción oral de las moléculas originales. Además, el grupo 8-OH ó 3-OH es propenso a la sulfonación y glucoronidación (metabolismo Fase II), lo que en ambos casos facilita la rápida excreción de los compuestos activos y, por tanto, conlleva vidas medias desventajosamente cortas de los compuestos activos. Desafortunadamente, la experiencia técnica de los últimos setenta años ha concluido sin ninguna duda que la eliminación o la sustitución del grupo 8-OH ó 3-OH produce compuestos farmacológicamente inactivos.

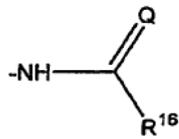
Sumario de la invención

- 30 Nosotros hemos descubierto ahora que el grupo 8- (ó 3-)hidroxilo puede reemplazarse por un grupo tiocarboxamida tal como se define en las reivindicaciones. No sólo los compuestos reivindicados tienen una afinidad inesperadamente alta a los receptores opioides, sino que los compuestos que contienen estos grupos sustituyendo al OH son mucho menos susceptibles al metabolismo Fase II y generalmente presentan mayor biodisponibilidad oral. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, antipruriginosos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitúvivos, anoréxicos y como tratamientos de hiperalgesias, drogadicción, depresión respiratoria, discinesias, dolores (incluyendo dolores neuropáticos), síndrome del intestino irritable y trastornos de motilidad gastrointestinal. El término "drogadicción", tal como se utiliza aquí, incluye la adicción al alcohol y a la nicotina. En la literatura existen evidencias de que los compuestos también pueden ser útiles como inmunosupresores y antiinflamatorios y para reducir lesiones isquémicas (y cardioprotección), para mejorar el aprendizaje y la memoria y para tratar la incontinencia urinaria.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula:



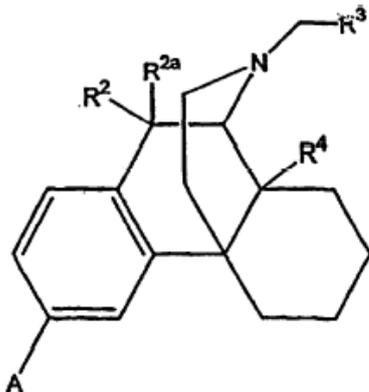
donde



- A se elige de
- Q es S
- 5 R² y R^{2a} son ambos hidrógeno o tomados juntos R² y R^{2a} son =O;
- R³ se elige entre hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno, arilo, heterocidilo, bencilo e hidroxialquilo;
- R⁴ se elige entre hidrógeno, hidroxilo, amino, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 20 carbonos y alquilo de 1 a 20 carbonos sustituido con hidroxilo o carbonilo;
- 10 R⁵ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R⁶ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R⁷ es hidrógeno; o R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ juntos pueden formar un anillo, teniendo dicho anillo una sustitución adicional opcional; y
- R¹⁶ se elige entre hidrógeno y NH₂.
- 15 Subclases de la estructura anterior incluyen:

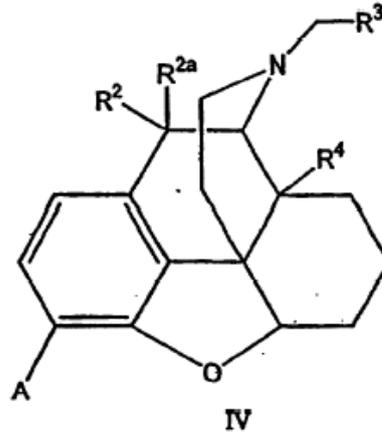
II. 2,6-metano-3-benzazocinas de la estructura arriba mostrada donde R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ no forman anillos adicionales;

III. morfinaños donde R⁵ y R⁶ forman un anillo:



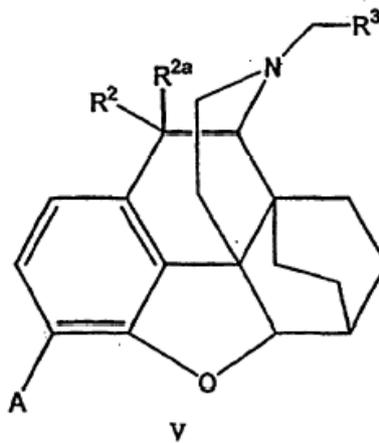
III

IV. morfinanos en los que R^5 , R^6 y R^7 forman dos anillos:

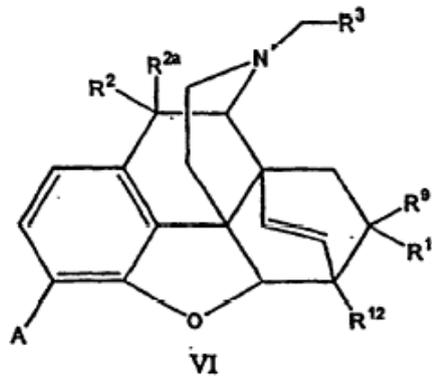


y

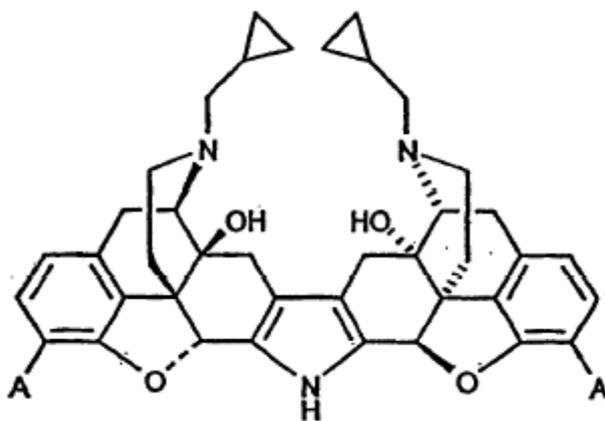
5 V. morfinanos donde R^4 y R^{11} forman un sexto anillo adicional, el cual puede ser saturado o



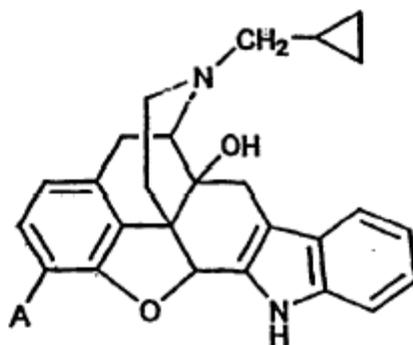
o



10 Además de las subclases principales, existen compuestos (no reivindicados) tales como



y



5 que los expertos reconocen como estrechamente relacionados con las subclases principales, pero que es imposible describirlos fácilmente en una estructura de Markush común.

En otro aspecto (no reivindicado), la descripción se refiere a un método para preparar un segundo compuesto que interacciona con un receptor opioide cuando es conocido un primer compuesto que interacciona con un receptor opioide. Cuando el primer compuesto contiene un hidroxilo fenólico, el método consiste en convertir el hidroxilo fenólico en un residuo elegido de entre el grupo descrito anteriormente como variable A.

10 En otro aspecto (no reivindicado), la descripción se refiere a un método para reducir la tasa de metabolismo de un compuesto que interacciona con un receptor opioide. Cuando el primer compuesto contiene un hidroxilo fenólico, el método consiste en convertir el hidroxilo fenólico en un residuo elegido de entre el grupo descrito anteriormente como variable A.

15 En otro aspecto (no reivindicado), la descripción se refiere a métodos para inhibir, provocar o intensificar las respuestas mediadas por un receptor opioide, que comprenden:

- a) proporcionar un primer compuesto que inhibe, provoca o intensifica una respuesta del receptor opioide;
- b) preparar un segundo compuesto que interacciona con un receptor opioide convirtiendo un grupo hidroxilo fenólico del primer compuesto en un residuo descrito anteriormente como A; y
- c) poner el segundo compuesto en contacto con el receptor opioide.

20

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto según las reivindicaciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por un receptor opioide.

En otro aspecto (no reivindicado), la descripción se refiere a procesos para convertir fenoles ligados opioides o fenoles de un benzomorfan o morfina en carboxamida. El proceso de conversión en carboxamida comprende así:

- 25 a) hacer reaccionar el fenol con un reactivo para convertirlo en un grupo desplazable por CN⁻;
- b) someter a reacción este grupo con Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador Pd(0) para obtener un nitrilo; e
- c) hidrolizar el nitrilo a carboxamida; o

- a) hacer reaccionar el fenol con un reactivo para convertir el fenol en un triflato;
- 30 b) someter a reacción el triflato con monóxido de carbono y amoníaco en presencia de una sal de Pd(II) y un catalizador Pd(0) para obtener una carboxamida; o

- 5 a) hacer reaccionar el fenol con un reactivo para convertir el fenol en un triflato;
 b) someter a reacción el triflato con monóxido de carbono y hexametildisilazano en presencia de una sal de Pd(II) y un catalizador Pd(0) para obtener un precursor de carboxamida sililado; e
 c) hidrolizar el precursor de carboxamida sililado para obtener una carboxamida.

10 Procesos similares convierten fenoles en amidinas y tioamidas mediante reacción del nitrilo arriba indicado con hidroxilamina para producir una hidroxiamidina o haciendo reaccionar la carboxamida arriba indicada con un reactivo de fósforo-azufre pentavalente para producir una tioamida. Para los objetivos de la invención, un "fenol de unión de opioide" es un fenol que presenta una unión a un receptor opioide por debajo de 25 nM.

Descripción detallada de la invención

15 Tras muchos años de estudios SAR se sabe que el hidroxilo de morfina y benzomorfinos interactúa con un sitio específico del receptor opiáceo. Estudios previos de tolerancia de este sitio con otros grupos funcionales diferentes de hidroxilo fenólico han dado como resultado de forma prácticamente invariable la pérdida completa o casi completa de la unión opioide. Nosotros hemos descubierto que, sorprendentemente, el hidroxilo se puede sustituir por un grupo tiocarboxamido. Aunque una amplia variedad de carboxamidas primarias y secundarias, también carboxilatos, aminometilo, hidroximetilo e incluso dihidroimidazolilo presentan enlace en el intervalo deseado por debajo de 25 nanomolar, se observa actividad óptima con un grupo tiocarboxamido.

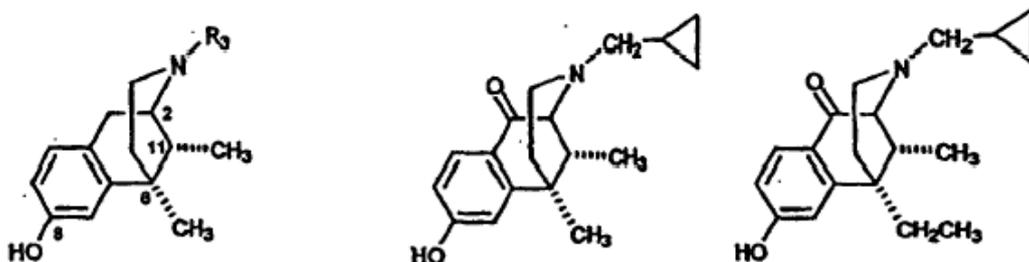
20 Dado que la funcionalidad hidroxilo de benzomorfinos y morfina se puede convertir químicamente en amida por una vía simple, flexible y cómoda, descrita más abajo, y ya que los compuestos tiocarboxamido, hidroxiamidino y formamido también se sintetizan fácilmente, tal como se describe más abajo, se abre una puerta para mejorar la biodisponibilidad de prácticamente todos los agentes terapéuticos conocidos y nuevos cuya actividad se base en la unión opioide. Además, dado que el receptor parece tolerar cierta variación más allá del carbono α de A, se puede considerar una modulación adicional de la especificidad, afinidad y distribución tisular del receptor variando las propiedades de los sustituyentes alquilo o arilo de A. Los grupos A preferentes se pueden seleccionar de -HNCHS y -NHCNH₂S.

30 En la técnica se sabe que compuestos que son agonistas μ , δ y κ presentan actividad analgésica; algunos compuestos que son agonistas μ selectivos muestran actividad antidiarreica y son útiles para el tratamiento de discinesias; algunos antagonistas μ y agonistas κ son útiles para el tratamiento de la adicción a heroína, cocaína, alcohol y nicotina; algunos agonistas κ también son agentes antipruriginosos y son útiles para tratar hiperalgesias. En general, los isómeros dextrorrotatorios de los morfina de tipo III arriba indicado son útiles como antitusivos y anticonvulsivos.

Los gráficos 1 y 2 muestran ligandos de receptor opioide de alta afinidad conocida. La sustitución del OH en estos compuestos produce otros que presentan una actividad similar y mejor biodisponibilidad.

Gráfico 1. Ligandos de receptor opioide

Benzomorfinos (2,6-metano-3-benzazocinas)



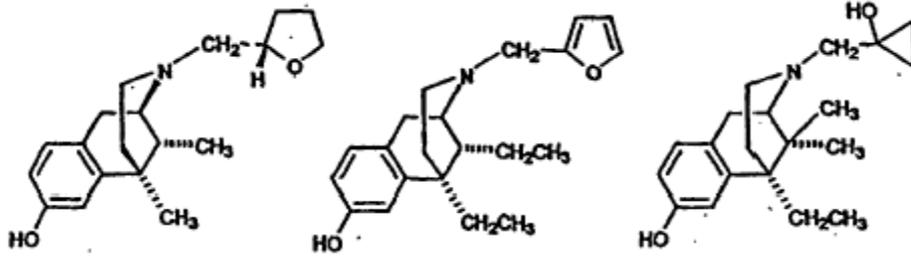
Ciclazocina, $R_3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
(EKC)

Metazocina, $R_3 = \text{CH}_3$

Fenazocina, $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

SKF 10.047, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

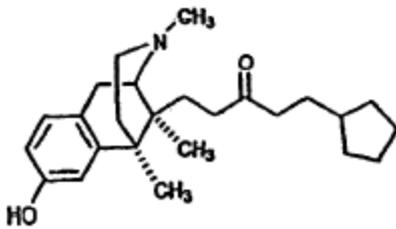
35 Pentazocina, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
(todas racémicas)



MR2034 - Estructura de núcleo "Merz" (ópt. activo)

MR2266

Bremazocina

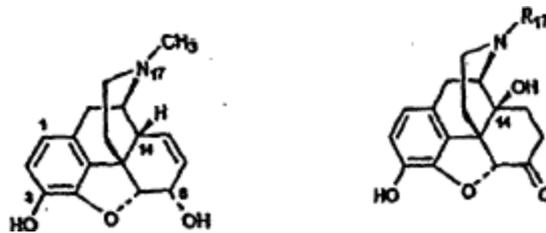


5

WIN 44.441

Gráfico 2. Ligandos de receptor opiode

Morfina y morfinaños



10

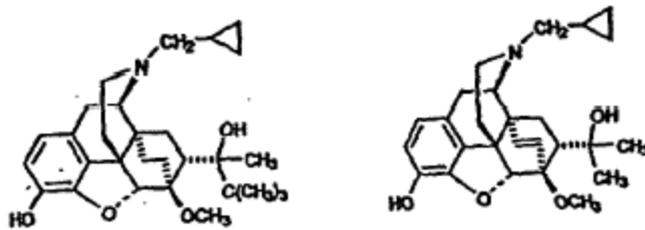
Morfina

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

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

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

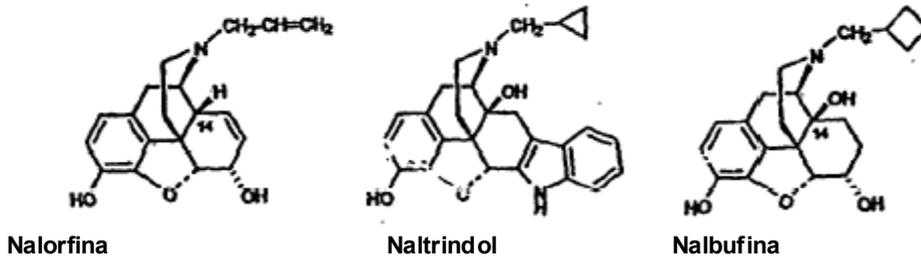
Oximorfona; $R_{17} = \text{CH}_3$



15

Buprenorfina

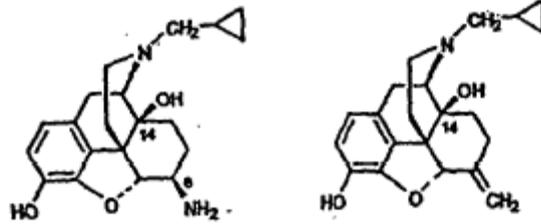
Diprenorfina
Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



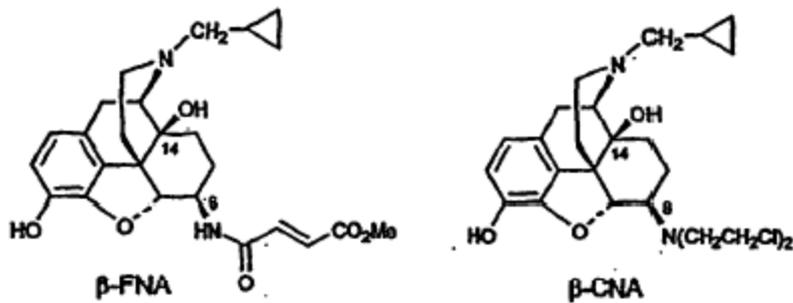
Nalorfina

Naltrindol

Nalbufina

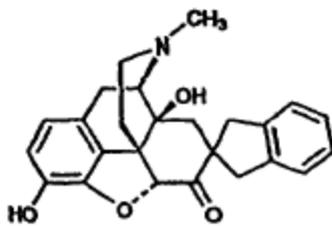


β -Naltrexamina Nalmefene

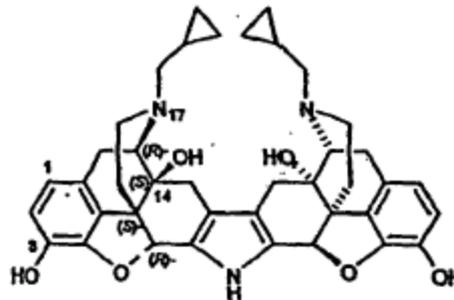


β -FNA β -CNA

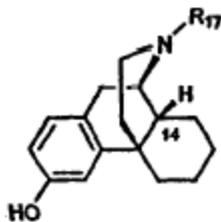
5



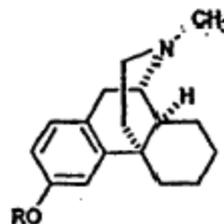
SIOM (agonista δ)



nor-BNI (norbinaltorfimina) ^{nine)}
 Nº Reg. = 105618-26-6 6



Levorfanol; $R_{17} = CH_3$
 Ciclorfano; $R_{17} = CH_2-C-C_3H_5$
 MCL 101; $R_{17} = CH_2-C-C_4H_7$
 Butorfanol; $R_{17} = CH_2-C-C_4H_7$
 y 14-OH
 Núcleo híbrido Merz-morfinano;
 $R^{17} = CH_2-(S)$ -tetrahidrofurfuril

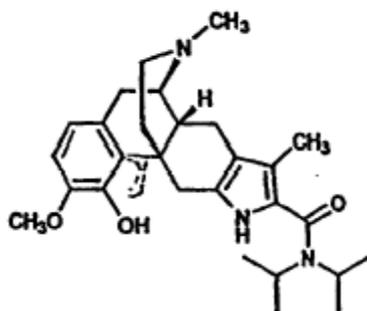


Dextrometorfano; $R = CH_3$
 Dextrorfano; $R = H$
 (nota: estereoquímica "opuesta")

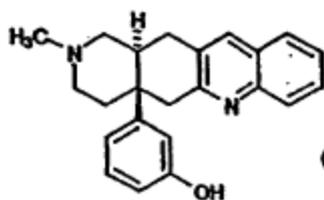
10

15

Gráfico 3 - Ligandos de receptor opioide diversos

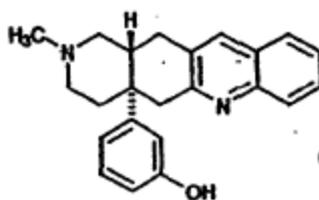


Número de Registro 177284-71-8



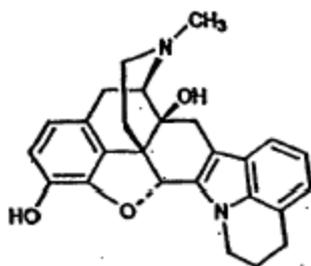
(+)-TAN 67

Nº de Registro 189263-70-5

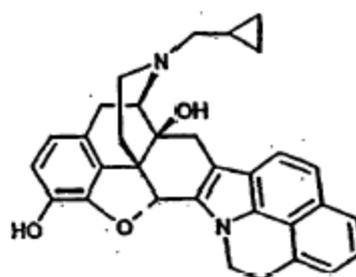


(-)-TAN 67

Nº de Registro 173398-79-3



Nº de Registro 189016-07-7



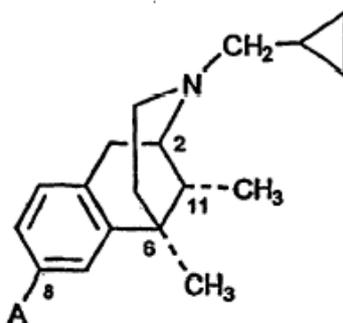
Nº de Registro 189015-08-5

5

En Aldrich, J.V. "Analgesics" en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M.E. Wolff ed., John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44, se describen otros ligandos de receptor opioide.

- 10 Nosotros hemos examinado la unión al receptor opioide de una serie de análogos de compuestos conocidos que interactúan con receptores opioides en los que el OH se ha reemplazado por el grupo R mostrado en las Tablas 1-4. Los ejemplos 1 a 19b y 21 a 34 no están cubiertos por las reivindicaciones. Los patrones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 1



A

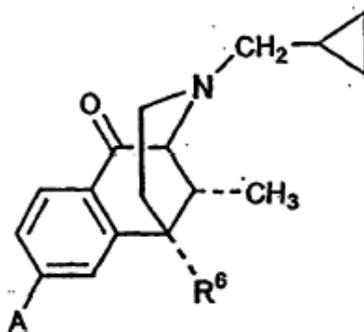
K_1 (nM \pm S.E.)

15

Subserie ciclazocina (estructura general A)

Ejemplo	A =	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69.593 (κ)
1	CN	540 ± 50	2700 ± 1400	71 ± 13
2	COOH	58 ± 1,8	320 ± 14	31 ± 0,87
3	CO ₂ CH ₃	45 ± 0,92	59 ± 2,1	2,0 ± 0,21
4	CONH ₂	0,41 ± 0,07	8,3 ± 0,49	0,53 ± 0,06
4	CONH ₂	0,32 ± 0,04	NT	0,60 ± 0,04
4	CONH ₂ · HCl	0,34 ± 0,01	4,9 ± 0,80	0,42 ± 0,02
4a	(-)CONH ₂	0,17 ± 0,04	2,6 ± 0,6	0,28 ± 0,01
4b	(+)CONH ₂	63 ± 5,4	570 ± 50	67 ± 1,6
5	C(=S)NH ₂	0,22 ± 0,02	4,0 ± 0,48	0,67 ± 0,01
6	CONHOH	12 ± 0,32	210 ± 40	6,9 ± 0,61
7	CONHNH ₂	60 ± 9,3	450 ± 62	19 ± 1,4
8	CONHCH ₃	24 ± 1,6	63 ± 4,1	2,6 ± 0,19
9	CONHCH ₂ C ₆ H ₅	20 ± 2,2	140 ± 18	78 ± 7,6
10	CONHCH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	19 ± 1,5	150 ± 17	110 ± 3,1
11	CONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	26 ± 2,9	350 ± 51	44 ± 11
12	CONH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	370 ± 54	3.000 ± 230	310 ± 64
13	2-(4,5-H ₂)-imidazolil	23 ± 1,9	55 ± 5,1	11 ± 0,69
14	C(=NOH)NH ₂	3,8 ± 0,42	16 ± 0,67	0,90 ± 0,15
15	CH ₂ NH ₂	31 ± 5,4	390 ± 47	17 ± 2,9
16	CH ₂ OH	21 ± 2,0	210 ± 29	7,6 ± 0,80
17	COC ₆ H ₅	33 ± 0,90	490 ± 43	19 ± 2,6
18	C(=NOH)C ₆ H ₅	86 ± 3,8	180 ± 15	7,2 ± 0,40
19	NHCHO	1,9 ± 0,14	37 ± 3,9	0,85 ± 0,080
19a	(-)NHCHO	1,1 ± 0,04	9,8 ± 0,28	0,49 ± 0,012
19b	(+)NHCHO	2.300 ± 180	> 10.000	900 ± 8,7
20	NHCHS	0,76 ± 0,09	16 ± 0,30	0,63 ± 0,15
21	NHSO ₂ CH ₃	15 ± 1,2	780 ± 170	21 ± 1,5

Tabla 2



5

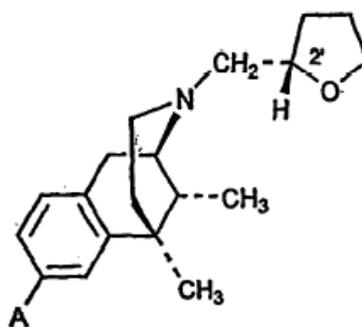
R⁶ = CH₃ (cetociclazocina)
R⁶ = CH₂CH₃ (EKC)

Subserie 1-ceto:

Ejemplo	A =	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69.593 (κ)
22	CN (KC)	680 ± 61	3.400 ± 410	59 ± 0,77
23	CONH ₂ (KC)	1,4 ± 0,07	20 ± 2,3	1,8 ± 0,10
24	CONH ₂ (EKC)	1,2 ± 0,12	9,8 ± 0,50	0,70 ± 0,08

10

Tabla 3

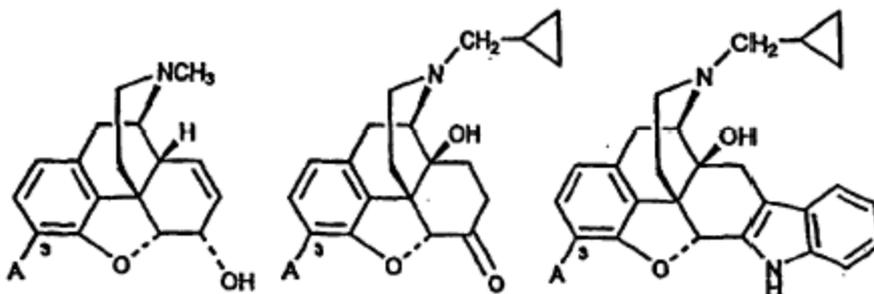


D

Subserie Merz

Ejemplo	A =	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69.593 (κ)
25	(-)(2''S)-8-OH	0,19 ± 0,01	3,6 ± 0,40	0,09 ± 0,01
26	(-)(2''S)-8-CONH ₂	0,052 ± 0,013	2,0 ± 0,15	0,089 ± 0,004
27	(-)(2''R)-8-OH	4,0 ± 0,54	67 ± 4,3	1,5 ± 0,07
28	(-)(2''R)-8-CONH ₂	2,9 ± 0,17	34 ± 0,10	2,8 ± 0,24
29	(-)(2''S)-8-CH ₂ NH ₂	28 ± 2,3	300 ± 27	18 ± 1,9

Tabla 4



Núcleo morfina

Núcleo naltrexona

Núcleo naltrindol

Subserie 4,5a-epoximorfinao:

Ejemplo	A =	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69.593 (κ)
30	3-CONH ₂ (morfina)	34 ± 1,8	1.900 ± 81	2.000 ± 97
31	3-CONHCH ₃ (morfina)	440 ± 9,2	>10.000	>10.000
32	3-CONH ₂ (naltrexona)	1,9 ± 0,21	110 ± 8,1	22 ± 0,85
33	3-CO ₂ Et (naltrexona)	24 ± 1,7	970 ± 155	16 ± 0,70
34	3-CONH ₂ (naltrindol)	47 ± 2,7	0,33 ± 0,04	99 ± 7,9

Tabla 5

Patrones:			
	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69.593 (κ)
(±)-Ciclazocina	0,32 ± 0,02	1,1 ± 0,04	0,18 ± 0,020
(+)-Ciclazocina	360 ± 16	1.100 ± 63	76 ± 8,2
(-)-Ciclazocina	0,10 ± 0,03	0,58 ± 0,06	0,052 ± 0,009
(±)-EKC	0,78 ± 0,10	3,4 ± 0,41	0,62 ± 0,11
(±)-Cetocidazocina	3,3 ± 0,66	20 ± 2,7	1,0 ± 0,24
Naltrexona (3-OH)	0,17 ± 0,03	11 ± 1,1	0,31 ± 0,03
Naltrindol (3-OH)	13 ± 1,1	0,13 ± 0,02	4,6 ± 0,23

El Ejemplo 4 se ensayó varias veces independientemente para confirmar las K_i . La inspección de los resultados de la Tabla 1 indica no sólo que la afinidad se conserva en los compuestos de la invención, sino también que se puede modular la selectividad del receptor.

- 5 Las afinidades de los compuestos de la invención se determinan mediante el método descrito en Wentland y col. Biorgan. Med. Chem. Lett. **9**, 183-187 (2000). La actividad antinociceptiva se evalúa mediante el método descrito en Jiang y col. [J. Pharmacol. Exp. Ther. **264**, 1021-1027 (1993); página 1022]. Se ha comprobado que el compuesto 4 muestra un ED_{50} de 0,21 nmol en ensayos writhing por ácido acético en ratones al ser administrado vía i.c.v. Su ciclazocina “madre” mostraba un ED_{50} de 2,9 nmol i.c.v. Se compararon los cursos cronológicos del compuesto 4 y la ciclazocina en la producción de antinocicepción en el ensayo writhing en ratones. A los ratones se les inyectó vía i.p. 1,0 mg/kg del compuesto 4 o de ciclazocina. En el caso del compuesto 4 se observó un aumento de la duración del efecto de aproximadamente 2 h a 15 h en comparación con la ciclazocina.

Definiciones

Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones a lo largo de este documento.

- 15 El término “alquilo” incluye estructuras hidrocarbonadas lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de ellas. 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 los que presentan 20 carbonos o menos. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbonilo y similares.

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 madre a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión “alcoxi inferior” se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

- 25 Los términos “arilo” y “heteroarilo” significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 9 ó 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo aromático o heteroaromático de 13 ó 14 miembros que contiene de 0 a 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.

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.

- 35 El término “heterociclo” significa un grupo cicloalquilo o arilo en el que de uno a dos carbonos está sustituido por un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de heterociclos. Los ejemplos de heterociclos que entran dentro del alcance de la invención incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (denominado normalmente metilendioxifenilo cuando se encuentra en forma de sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolona, isoxazol, dioxano, tetrahidrofurano y similares.

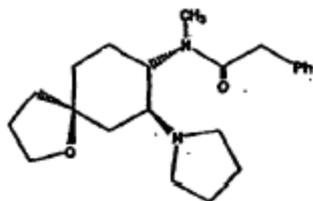
La expresión “alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclo sustituido” se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclo en los que hasta tres átomos de H de cada grupo están sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, carboalcoxi, carboxamido, ciano, carbonilo, $-NO_2$, $-NR^1R^2$; alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, o fenilo, bencilo, heteroarilo, fenoxi, benciloxi o heteroariloxi sustituidos.

- 45 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 morfina 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 resolverlos empleando técnicas convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique de otro modo, los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como los isómeros geométricos Z. Del mismo modo, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

Abreviaturas

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

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



U69.593 =

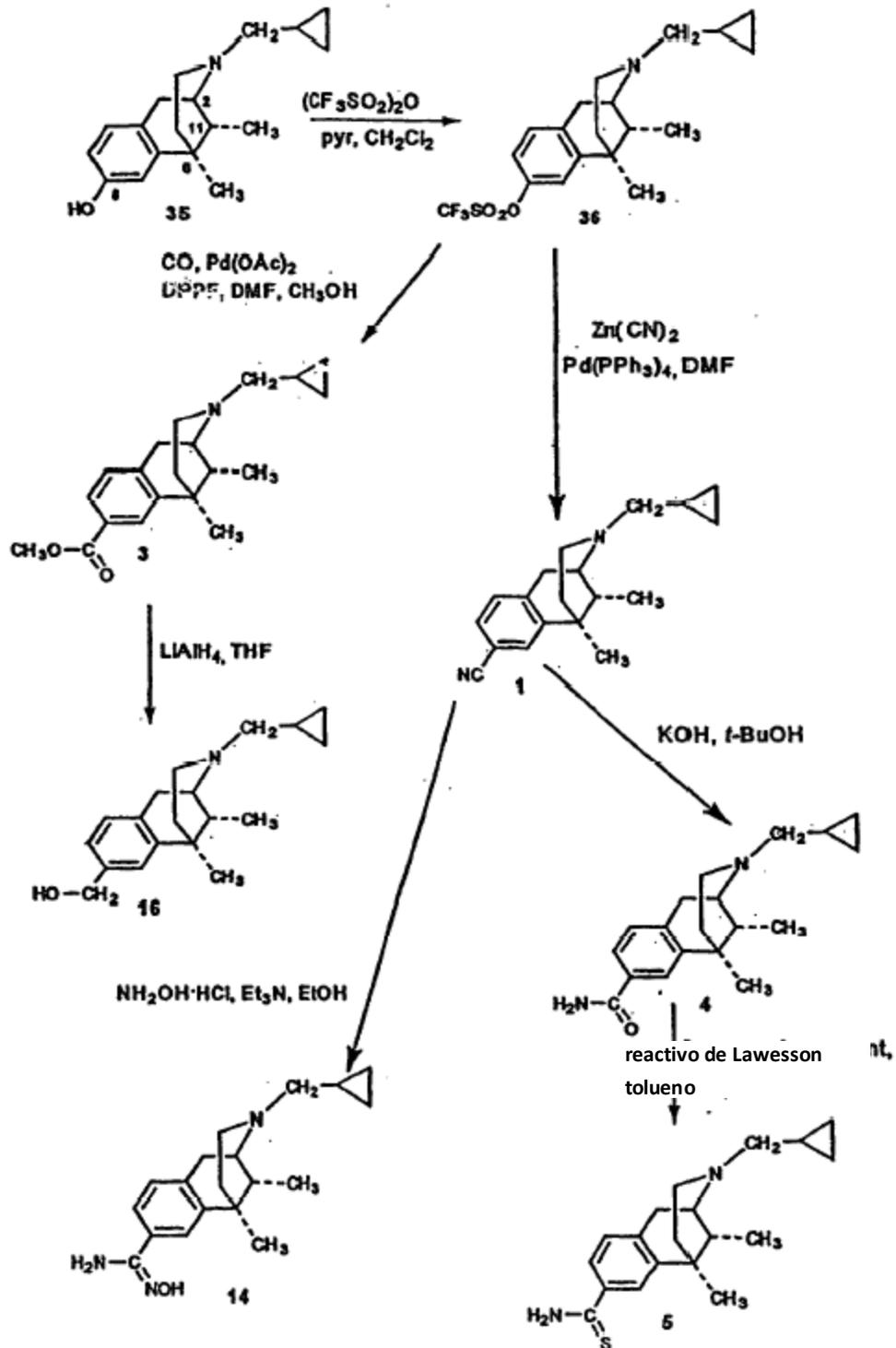
- 50 En los procesos generales descritos seguidamente, el reactivo preferente para convertir un fenol en un grupo desplazable por CN⁻ es el anhídrido trifluorometanosulfónico, que normalmente se emplea en presencia de una base. Los expertos en la técnica conocen otros reactivos para convertir fenoles en grupos que pueden ser desplazados por un anión cianuro. La ventaja del procedimiento con anhídrido trifluorometanosulfónico consiste en que permite el desplazamiento en condiciones lo suficientemente suaves como para evitar la destrucción del resto de la molécula para la mayoría de las especies que interesan. Los técnicos tienen la capacidad necesaria para decidir qué reactivo utilizar.
- 55 Un catalizador Pd(0) para el desplazamiento con cianuro de zinc es el tetraquis(trifenilfosfina)paladio. En los desplazamientos directos con monóxido de carbono y amoníaco o un equivalente de amoníaco, el catalizador Pd(0)

preferente se genera *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ o PdCl₂ y 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno. Otros ligandos de Pd(0) incluyen DPPF, DPPP, trifenilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfin)propano, BINAP y xantphos. Los reactivos de fósforo-azufre pentavalentes preferentes para convertir carboxamidas en tiocarboxamidas son el reactivo de Lawesson y pentasulfuro de fósforo.

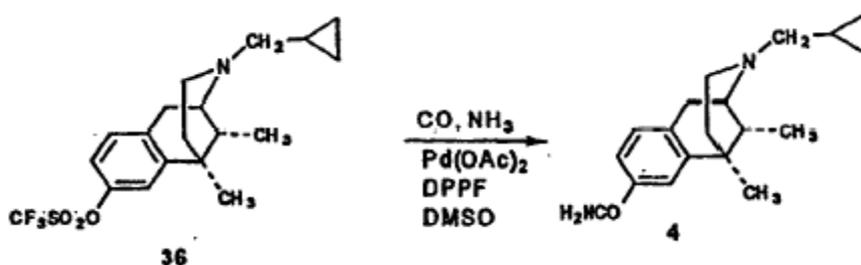
- 5 Puede ocurrir que algunos grupos del sustrato en cuestión requieran protección y desprotección durante la conversión del fenol al bioisoéster deseado. A lo largo de esta solicitud aparecen términos relacionados con "protección", "desprotección" y "protección de funcionalidades". Los expertos en la técnica conocen bien esta terminología utilizada en el contexto de procesos que implican tratamientos secuenciales 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, de no ser así, reaccionaría, pero cuya reacción no se desea. El grupo protector impide la reacción en ese paso, pero se puede retirar después para exponer la funcionalidad original. La retirada o "desprotección" tiene lugar una vez completa la reacción o las reacciones en las que dicha funcionalidad habría podido interferir. En consecuencia, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como ocurre en el proceso de la invención, cualquier experto en la técnica puede imaginar fácilmente qué grupos serían adecuados como "grupos protectores". En los libros de texto de química, por ejemplo en Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991], se describen grupos adecuados para este fin.

Los compuestos aquí descritos se sintetizan por una de las siguientes vías descritas más abajo:

Esquema 1

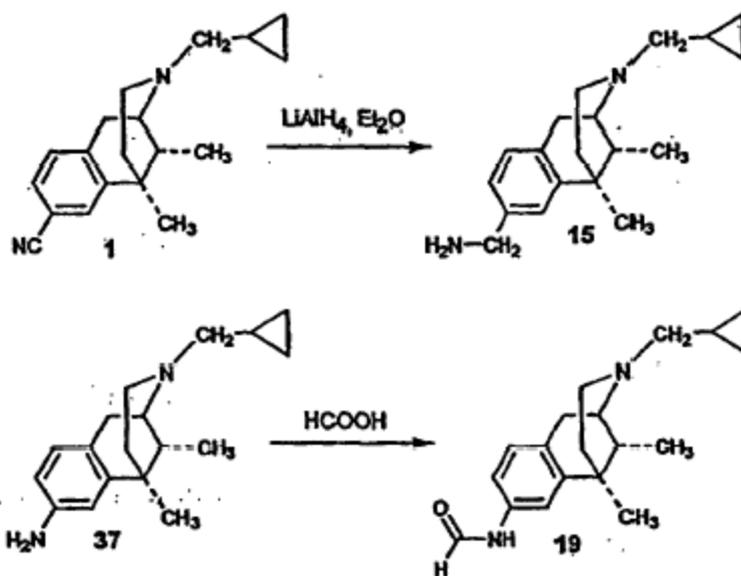


Esquema 2 - Síntesis alternativa de carboxamida



5

Esquema 3 - Síntesis diversas



Síntesis químicas

- Los datos de NMR (resonancia magnética nuclear) protónica [Varian Unity-500 (500 MHz) NMR], los espectros de masas de ionización química por sonda de inserción directa (DIP) (espectrómetro de masas GC-17A GC-MS), y los espectros infrarrojos (espectrofotómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR) eran coherentes con las estructuras asignadas a todos los compuestos de ensayo y productos intermedios. Los datos de multiplicidad $^1\text{H-NMR}$ se indican como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), y br (ancha). Las constantes de acoplamiento se indican en hercios. Los análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno para todos los objetivos nuevos fueron realizados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ, y estaban dentro de un $\pm 0,4\%$ de los valores teóricos excepto en los casos señalados; la presencia de agua se confirmó mediante NMR protónica. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión capilar Meltemp y no están corregidos. Los datos de rotación óptica se obtuvieron con un polarímetro Perkin-Elmer 241. Las reacciones se realizaron en general bajo una atmósfera de N_2 . Las aminas utilizadas en las reacciones de aminación catalizadas por Pd y 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP) se compraron a Aldrich Chemical Company y se utilizaron tal como fueron recibidos a no ser que se indique otra cosa. Tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (DPPF), se compraron a Strem Chemicals, Incorporated. El tolueno y Et_2O 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 CaH_2 . La DMF y el DMSO se destilaron de CaH_2 a presión reducida. El metanol se secó sobre tamices moleculares de 3Å antes de su uso. Para la cromatografía flash de columna se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh).
- (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carbonitrilo [**1**]. El triflato [**36**] de cidazocina [**35**] (470 mg, 1,166 mmol), obtenido mediante el método de Wentland y col. [*Bioorgan. Med. Chem. Lett.* **9**, 183-187 (2000)], se disolvió en 20 ml de DMF y se añadieron $\text{Zn}(\text{CH}_3)_2$ (272,6 mg, 2,322 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53,9 mg, 0,0466 mmol). Después de calentar a 120°C durante 2 h, la reacción se agitó a 25°C durante la noche. Luego se añadió

una mezcla de EtOAc y una disolución de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y concentró en vacío hasta sequedad. La cromatografía de columna dio el compuesto **1** en forma de un aceite incoloro (260 mg, 80%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,52 (b, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,96 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,82 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,51 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).

IR (película): 2961, 2918, 2225 cm⁻¹.

CI-MS, m/z (intensidad relativa): 281 (M+1, 100%).

Anál. para C₁₉H₂₄N₂O·1,25H₂O: Calculado C 80,78, H 8,59, N 9,92; Hallado: C 80,75, H 8,63, N 9,89.

10 (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida **[4]**. El compuesto **1** (80 mg, 0,286 mmol) se disolvió en aproximadamente 1 ml de alcohol t-butílico. Después se añadió KOH (58,8 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante aproximadamente 20 minutos y se evaporó el disolvente. Se añadieron CH₂Cl₂ y una solución de MeOH y NaCl. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y concentró en vacío hasta sequedad para obtener el compuesto **4** en forma de una espuma blanca (80 mg, 95%).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,54 (m, 2H), 0,16 (m, 2H); ¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 172,71, 143,32, 142,34, 133,01, 128,61, 126,61, 126,18, 60,67, 58,09, 46,92, 42,74, 42,38, 37,69, 25,92, 25,07, 14,62, 9,67, 4,64, 4,52; IR (película): 1654,2 cm⁻¹; CI-MS, m/z (intensidad relativa): 299 (M+1, 100%); Anál. para C₁₉H₂₆N₂O·0,125H₂O: Calculado: C 75,37, H 8,76, N 9,26; Hallado: C 75,27, H 9,02, N 9,03

25 (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida **[1]** (procedimiento alternativo). Un matraz que contenía triflato **36** (100 mg), Pd(OAc)₂ (10,2 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (DPPF, 25 mg) se purgó con argón. El argón se sustituyó por CO gas y el recipiente de reacción se cerró a la atmósfera. Mediante una jeringa se añadió DMSO seco (1,25 ml) y a la mezcla resultante se le añadió amoníaco gas a través de una cánula. Para mantener el volumen adicional contenido se utilizó un balón. La mezcla se agitó durante 17 h a 70°C y después se enfrió a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso y se secó (Na₂SO₄). La concentración del disolvente en vacío dio 90 mg de un producto crudo. Este material se purificó mediante cromatografía flash (25:1:0,1 - CH₂Cl₂: MeOH: cono NH₄OH) para obtener 47 mg (65,3%) del compuesto **4**.

35 (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxilato de metilo **[3]**. En esta preparación se utilizó una modificación de un procedimiento conocido (Cacchi, S.; Ciattini, P.G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3931-3934). Bajo una atmósfera de argón se añadió trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmol) a una mezcla del éster 8-triflato de ciclazocina **[36]** (0,403 g, 1,0 mmol), acetato de paladio (0,0068 g, 0,03 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (0,00166 g, 0,03 mmol) y metanol (1 ml, 22,2 mmol) en DMF (1 ml). La solución se purgó con monóxido de carbono durante 15 minutos y se agitó bajo un balón de CO a 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se recogió en 20 ml de acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó para obtener un producto crudo en forma de un aceite marrón. La cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (conc.)/40:1:0,1 dio el compuesto **3** deseado (0,235 g, 86,6%) en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J₁ = 1,7 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,96 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,46 (dd, J₁ = 7,3 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 2,31 (dd, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,11 (m, 2H); IR (película): ν_{max} 2916, 1720, 1270 cm⁻¹; MS (CI) m/z: 314 (M+H)⁺; Anál. para C₂₀H₂₇NO₂: Calculado C 76,64; H 8,68; N 4,47; Hallado: C 76,37; H 8,93; N 4,38.

50 (±)-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-il]metanol **[16]**. En un matraz de fondo plano y una boca equipado con condensador y agitador se introdujeron, bajo colchón de N₂ y a 0°C, (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxilato de metilo **[3]** (0,01062 g, 0,34 mmol), LiAlH₄ en polvo (0,0258 g, 0,68 mmol) y THF seco (0,77 ml). Se retiró el baño de hielo/agua y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla se trató con H₂SO₄ al 10% y se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla se extrajo después con dietil éter (2x) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se eliminó a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂:MeOH/10:1 como eluyente para obtener el producto deseado **[16]** (0,0557 g, 57 %) en forma de un aceite ligero amarillo. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,24 (d, J = 17 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,91 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,92 (m, 6H), 1,34 (m, 3H), 0,84 (d, J = 7,1 Hz), 0,50 (m, 2H), 0,11 (m, 2H); Anál. para C₁₉H₂₇NO: Calculado: C 79,95; H 9,53; N 4,91; Hallado: C 79,70; H 9,50; N 4,68.

(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*N*-hidroxi-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxiamidina **[14]**. En esta preparación se utilizó una modificación de un procedimiento ya conocido (Jendralla, H.; Seuring, B.; Herchen, J.; Kulitzscher, B.; Wunner, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12047-12068). Una mezcla de (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carbonitrilo **[1]** (0,230 g, 0,82 mmol), clorhidrato de hidroxiamina (0,100 g, 1,44 mmol) y trietilamina (0,30 ml, 2,15 mmol) en 1 ml de etanol abs. se agitó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en 15 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un producto crudo. La cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (conc.)/25:1:0,1 dio como resultado el compuesto deseado **14** (0,216 g, 84%) en forma de una espuma blanca. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 9,48 (brs, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,94 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,48 (dd, J₁ = 6,3 Hz, J₂ = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (dd, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 12,5 Hz, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,92 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,51 (m, 2H), 0,12 (m, 2H); IR (película): ν_{máx} 3365, 2921, 1634, 1577 cm⁻¹; MS (Cl) m/z 314 (M+H)⁺; Anál. para C₁₉H₂₇N₃O: Calculado: C 72,81; H 8,68; N 13,47; Hallado: C 72,96; H 8,67; N 13,18.

(±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-tiocarboxamida **[5]**. En esta preparación se utilizó una modificación de un procedimiento ya conocido (Varma R.S.; Kumar, D. *Organic Lett.* **1999**, *1*, 697-700). Una mezcla de (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida **[4]** (0,0298 g, 0,1 mmol) y reactivo de Lawesson (0,0320 g, 0,08 mmol) en 1 ml de tolueno se cerró herméticamente en un tubo de vidrio bajo atmósfera de argón. El tubo de vidrio se introdujo en un horno microondas y se irradió durante 7 minutos. Después se añadió reactivo de Lawesson adicional (0,0160 g, 0,04 mmol) y los reactivos se irradiaron durante otros 7 minutos. La mezcla de reacción se recogió en 10 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó para obtener un producto crudo. La cromatografía en gel de sílice utilizando CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (conc.)/40:1:0,1 dio el compuesto **5** deseado (0,022 g, 70,1%) en forma de un sólido cristalino amarillo: punto de fusión 171-173°C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (brs, 1H), 7,60 (dd, J₁ = 1,9 Hz, J₂ = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (brs, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,95 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,46 (dd, J₁ = 6,1 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J₁ = 6,3 Hz, J₂ = 12,4 Hz, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,51 (m, 2H), 0,10 (m, 2H); IR (película): ν_{máx} 3172, 2920, 1617, 1424 cm⁻¹; MS (Cl) m/z 315 (M+H)⁺; Anál. para C₁₉H₂₆N₂S·0,75 H₂O: Calculado: C 69,58; H 8,45; N 8,54; Hallado: C 69,54; H 8,15; N 8,26.

(±)-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-il]metilamina **[15]**. Se disolvió (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-carbonitrilo **[1]** (0,154 g, 0,55 mmol) en Et₂O (1,1 ml) para obtener una solución 0,5M. Esta solución se añadió gota a gota a través de una jeringa a una solución intensamente agitada de LiAlH₄ 1,0M en Et₂O (1,1 ml, 1,1 mmol) a 0°C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió agua gota a gota para extinguir la reacción. La solución resultante se extrajo con EtOAc varias veces y las capas de EtOAc combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N/10:1:0,2) para obtener el producto deseado **15** (0,105 g, 67%) en forma de un aceite marrón. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 7,16 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,92 (m, 5H), 1,39 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 0,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,11 (m, 2H); IR (película): ν_{máx} 3075, 2962, 2917, 2814, 1574, 1499, 1462, 1428, 1380, 1333, 1218, 1101, 1075, 1018, 963 cm⁻¹; Anál. para C₁₉H₂₈N₂·0,5H₂O: Calculado: C 77,77; H 9,96; N 9,54; Hallado: C 78,18; H 10,17; N 9,39.

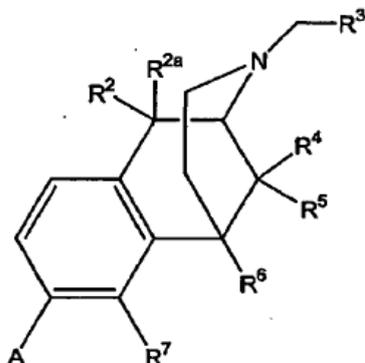
(±)-*N*-[3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-il]formamida **[19]**. En esta preparación se utilizó una modificación de un procedimiento ya conocido (Chakrabarty, M.; Khasnobis, S.; Harigaya, Y.; Kinda, Y. *Synthetic Comm.* **2000**, *30*, 187-200). Se trató (±)-3-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-*cis*-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocin-8-amina **[37]** (0,091 g, 0,337 mmol) con ácido fórmico al 96% (20 ml) y se calentó a 100°C durante 14 h. La solución se vertió después sobre hielo triturado y se basificó con NaHCO₃ sólido. El material orgánico se extrajo en EtOAc (3x) y los extractos se lavaron con agua y se secaron (Na₂SO₄). Después de concentración en vacío, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH/10:1:0,05) para obtener el producto deseado **19** en forma de un aceite marrón (0,065 g, 65%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 8,62 (d, J = 11,5 Hz, 0,5 H, CHO de un rotómero), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 0,5 H, CHO de otro rotómero), 8,17 (d, J = 10,5 Hz, 0,5 H, NH de un rotómero), 7,57 (br s, 0,5 H, NH del otro rotómero), 7,36 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,32 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 0,51 (m, 2H), 0,11 (m, 2H); IR (película): ν_{máx} 3265, 2963, 2922, 1694, 1682, 1614, 1538, 1503, 1462, 1402, 1380, 1311, 1218, 1100, 1074, 1020, 964, 888, 808 cm⁻¹; MS (Cl) m/z 299 (M+H)⁺; Anál. para C₁₉H₂₆N₂O·0,125H₂O: Calculado: C 75,90; H 8,88; N 9,32; Hallado: C 76,00; H 8,95; N 9,13.

Los demás compuestos de la Tabla 1 se prepararon de modo similar, excepto el Ejemplo 8, que se preparó mediante la vía CO/paladio pero con una ligera variación: utilizando CH₃NH₂ 2,0M en THF en lugar de CH₃NH₂ gaseoso, y DMF en lugar de DMSO; punto de fusión = 155-156°C; rendimiento 25,6%. El Ejemplo 24 [el análogo (±)-8-CONH₂ de etilcetocidazocina (R² y R^{2a} = O; R⁶ = Et)] se preparó vía hidrólisis del nitrilo; punto de fusión = 194-196°C; Paso 1 - 89,1%, Paso 2 - 81,4%. El Ejemplo 23 [el análogo (±)-8-CONH₂ de cetocidazocina (R² y R^{2a} = O; R⁶ = Me)] se preparó vía hidrólisis del nitrilo; punto de fusión = 206-207°C; Paso 1 - 99,7%, Paso 2 - 94,2%. También se preparó mediante la vía CO/Pd con un rendimiento de un 34,7%.

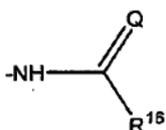
En general, la química arriba descrita funciona en presencia de diversos grupos funcionales hallados en estructuras de núcleo conocidas. Las excepciones serían la morfina y sus congéneres con un 6-OH libre, que se pueden proteger mediante un grupo TBDPS (t-butildifenilsililo) [véase Wentland y col J.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

REVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



donde



5 A se elige de

Q es S

R² y R^{2a} son ambos hidrógeno o R² y R^{2a} juntos son =O;

R³ se elige entre hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno, arilo, heterocidilo, bencilo e hidroxialquilo;

10 R⁴ se elige entre hidrógeno, hidroxilo, amino, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 20 carbonos y alquilo de 1 a 20 carbonos sustituido con hidroxilo o carbonilo;

R⁵ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R⁷ es hidrógeno; o R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ juntos pueden formar un anillo, teniendo dicho anillo opcionalmente un sustitución adicional; y

R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y NH₂.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque A es -NHCHS

3. 2,6-metano-3-benzazocina según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque:

20 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 20 carbonos y alquilo de 1 a 20 carbonos sustituido con hidroxilo o carbonilo;

R⁵ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R⁷ es hidrógeno.

4. 2,6-metano-3-benzazocina según la reivindicación 3, caracterizada porque:

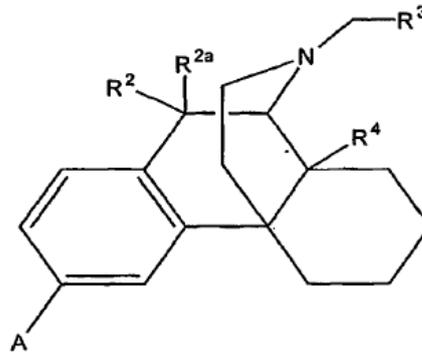
25 R³ se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo y tetrahidrofuranilo;

R⁴ se elige entre hidrógeno y 3-oxo-5-ciclopentil-1-pentanilo;

R⁵ es metilo; y

R⁶ es metilo o etilo.

30 5. Morfinano según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo y R⁷ es hidrógeno, teniendo dicho morfinano la siguiente estructura:



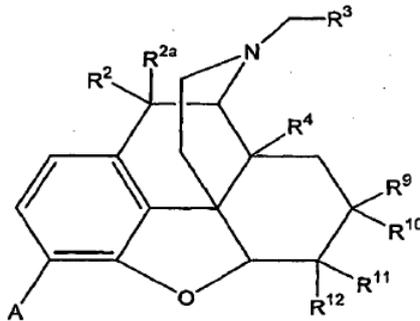
6. Morfinano según la reivindicación 5, caracterizado porque:

R^2 y R^{2a} son hidrógeno;

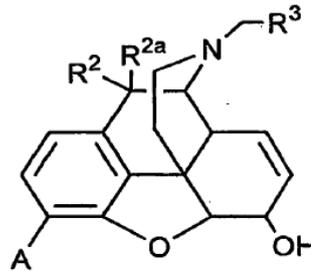
R^3 se elige entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, vinilo y tetrahidrofurilo; y R^4 es hidrógeno, hidroxilo o amino.

5

7. Compuesto morfinano que tiene la estructura:

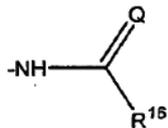


o compuesto morfinano que tiene la estructura



10

donde



A se elige de

Q es S

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

R^3 se elige entre hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno, arilo, heterocidilo, bencilo e hidroxialquilo;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R^9 es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{10} se elige entre hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo hidroxialquilo de 1 a 6

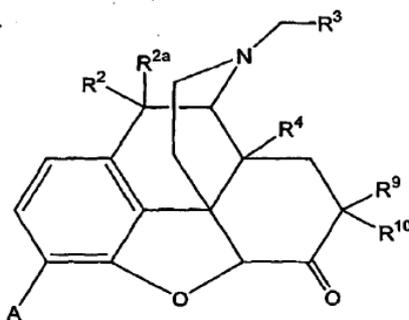
átomos de carbono; o R^9 y R^{10} forman juntos un carbociclo espiro-fusionado de 5 a 10 carbonos;

R^{11} es hidrógeno;

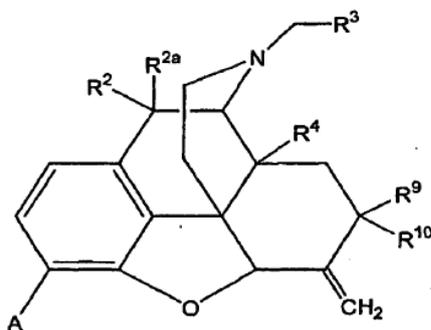
20

R¹² se elige entre hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y -NR¹³R¹⁴; o R¹¹ y R¹² forman juntos un carbonilo o un sustituyente vinilo; o R⁴ y R¹¹ forman juntos un sexto anillo, y R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno y NH₂.

- 5 8. Morfinano según la reivindicación 7, caracterizado porque R¹¹ y R¹² forman un sustituyente carbonilo de fórmula:



9. Morfinano según la reivindicación 8, caracterizado porque
 10 R² y R^{2a} son ambos hidrógeno;
 R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, amino o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; y
 R⁹ y R¹⁰ son ambos hidrógeno o juntos R⁹ y R¹⁰ forman un carbocido espiro-fusionado de 5 a 10 carbonos;
10. Morfinano según la reivindicación 9, caracterizado porque R⁹ y R¹⁰ son ambos hidrógeno.
11. Morfinano según la reivindicación 7, caracterizado porque R¹¹ y R¹² forman sustituyente vinilo de fórmula:



12. Morfinano según la reivindicación 11, caracterizado porque
 15 R² y R^{2a} son ambos hidrógeno;
 R⁴ es hidroxilo; y
 R⁹ y R¹⁰ son ambos hidrógeno.
13. Morfinano según la reivindicación 7, caracterizado porque
 20 R² y R^{2a} son ambos hidrógeno;
 R⁴ es hidroxilo;
 R⁹ y R¹⁰ son ambos hidrógeno y
 R¹² se selecciona de -NH₂, -N(CH₂CH₂Cl)₂ y -NHC(O)CH=CHCOOCH₃.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como medicamento.
15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento
 25 para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por un receptor opioide.
16. Uso según la reivindicación 15, caracterizado porque dicha enfermedad o condición se selecciona de entre el grupo consistente en dolor, prurito, diarrea, síndrome de colon irritable, trastorno de la motilidad intestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogadicción.