

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 508**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12735607 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2729469**

54 Título: **Derivados de orvinol y de tevinol útiles en el tratamiento de la drogodependencia y del alcoholismo**

30 Prioridad:

08.07.2011 GB 201111775

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

31.05.2016

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF BATH (100.0%)

Claverton Down Bath

Bath and North East Somerset BA2 7AY, GB

72 Inventor/es:

LEWIS, JOHN y

HUSBANDS, STEPHEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 572 508 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

Derivados de orvinol y de tevinol útiles en el tratamiento de la drogodependencia y del alcoholismo

Ámbito técnico

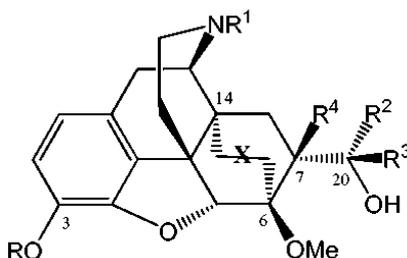
5 Esta invención se refiere a compuestos de orvinol y de tevinol útiles para el tratamiento de la drogodependencia y del alcoholismo. Los compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de la adicción a los opioides, la adicción a la cocaína, el alcoholismo y la polidrogodependencia, y son útiles para la prevención de recaídas en los adictos en recuperación.

Antecedentes

10 Los compuestos de la invención están estructuralmente relacionados con la buprenorfina. Pero al contrario que la buprenorfina, los compuestos son antagonistas del receptor opioide mu (MOPr) que no tienen también una significativa actividad agonista del MOPr. Comparten el antagonismo de la buprenorfina en los receptores opioides kappa (KOPr) y también pueden presentar actividad en el receptor NOP/ORL-1.

Orvinoles

15 Los orvinoles son un grupo de compuestos de epoximorfinano con un puente en el anillo C de estructura general (1) que fueron originalmente sintetizados por Bentley y colaboradores, y desarrollados por Reckitt y Colman (Lewis y col., 1971). Los miembros más estudiados de esta serie son los extremadamente potentes analgésicos opiáceos y el agente de inmovilización animal etorfina (1a), el muy potente antagonista opiáceo diprenorfina (1b) y el analgésico clínico y tratamiento para la adicción a los opiáceos, la buprenorfina (1c).



20

- 1a:** R = H, R¹ = R² = Me, R³ = n-Pr, R⁴ = H
1b: R = H, R¹ = ciclopropilmetilo, R² = R³ = Me, R⁴ = H
1c: R = H, R¹ = ciclopropilmetilo, R² = Me, R³ = t-Bu, R⁴ = H
1d: R = R² = R³ = R⁴ = H, R¹ = ciclopropilmetilo
1e: R = R² = R⁴ = H, R¹ = ciclopropilmetilo, R³ = Me
1f: R = R³ = R⁴ = H, R¹ = ciclopropilmetilo, R² = Me

25

30 Los orvinoles y los derivados de la estructura 1 se describen en una serie de Patentes del Reino Unido GB902659, GB925723, GB937214, GB969263 y GB1136214, que analizan su síntesis y los potenciales usos terapéuticos como analgésicos, antitusivos, y en algunos casos, antagonistas de fármacos narcóticos. Las solicitudes de patente no describen compuestos en los que R4 es cualquier cosa distinta al hidrógeno. Además, no se especifica la estereoquímica alrededor de C20. Los inventores han reconocido que la estereoquímica alrededor de C20 es de hecho de la mayor importancia, y los diastereoisómeros de la estructura 1 en los que R2 y R3 están intercambiados tienen unos perfiles farmacológicos muy diferentes.

35 En sus publicaciones los inventores han descrito cómo las relaciones entre estructura y actividad en los orvinoles (1, R = H) y en los tevinolos (1, R = Me) son convencionales con respecto a los sustituyentes del átomo básico de nitrógeno y en C3, la posición fenólica (Lewis y Husbands, 2004), pero que el efecto de la naturaleza de los sustituyentes y la estereoquímica de C20 es incluso de mayor significación (Lewis y Husbands, 2004). En particular, los inventores han averiguado que solo hay un abanico muy limitado de estructuras que carecen de actividad agonista opioide y que por lo tanto son esencialmente antagonistas opioides. Antes de la presente invención, los únicos compuestos de estructura 1 que han demostrado carecer de actividad agonista en los receptores opioides eran los alcoholes primarios y secundarios de N-ciclopropilmetilo (N-CPM) (1d, 1e, 1f) (Lewis, 1973). Por lo tanto, el descubrimiento de nuevos orvinoles con sustituyentes arilo C20 que carecen de actividad agonista opioide era tanto inesperado como deseable. Aunque los compuestos que tienen la estructura 1 en la que R2 es arilo y R4 es H están en el ámbito genérico del documento GB969.263 y del documento GB1.136.214, dichos compuestos no están ejemplificados en esas patentes.

45

Los orvinoles y los tevinolos de estructura 1 en los que R2 y R3 son de forma intercambiable grupos fenilo y metilo,

R4 es H y R1 incluye ciclopropilmetilo, aliilo, dimetilalilo y propargilo, fueron divulgados por Marton y col., (Marton y col., 1997) sin ninguna definición de actividad opioide.

5 Los orvinoles y los tevinoles de estructura 1, en los que R4 es metilo no han sido divulgados previamente. Además, los inventores han averiguado que el aducto clave de Diels-Alder a partir del cual se preparan los nuevos compuestos, que tienen R4 como metilo, en la actual invención no podían ser sintetizados mediante la metodología habitual que había proporcionado previamente la preparación de los orvinoles habituales, que tienen R4 como H (Lewis y col., 1971).

La buprenorfina en el tratamiento de la drogodependencia

10 La buprenorfina muestra una farmacología única y compleja derivada de la forma en la que se une a los receptores opioides. Al igual que los analgésicos opiáceos y los antagonistas naltrexona, naloxona y nalmefeno, las acciones primarias de la buprenorfina son en el MOPr, pero no es ni un agonista opiáceo como la morfina ni un antagonista como la naltrexona. Está clasificada como agonista parcial del MOPr que presenta las características tanto de un agonista como de un antagonista dependiendo de las circunstancias. Como agonista parcial del MOPr, la buprenorfina muestra un techo con respecto a todos los efectos asociados con el agonismo del MOPr, incluyendo sobre todo el efecto potencialmente mortal de depresión respiratoria (en sobredosis) y el potencial adictivo. Este último se ve también afectado favorablemente por la cinética de la unión de la buprenorfina al MOPr, que tiene unas características irreversibles. La muy lenta disociación de la buprenorfina del MOPr es responsable, al menos en parte, de su larga duración de la acción y de la levedad de los efectos de abstinencia cuando el fármaco se suspende después de una administración crónica. La forma de las curvas de dosis-respuesta para los efectos agonistas de la buprenorfina en el MOPr es, excepcionalmente, en forma de una U invertida. Esto significa que unas mayores dosis tienen unos menores efectos agonistas en el MOPr que unas dosis intermedias, que producen efectos de pico. Esto se aplica a la depresión respiratoria, contribuyendo por lo tanto adicionalmente al perfil de seguridad aguda extremadamente favorable del fármaco y a la potencial dependencia física. La muy limitada actividad agonista en el MOPr de la buprenorfina a dosis altas es complementaria de la actividad predominantemente antagonista del MOPr a estas dosis.

25 El perfil farmacológico único de la buprenorfina en el MOPr fue reconocido cuando se aprobó para el tratamiento de la dependencia de opiáceos y como un agente para la desintoxicación y el mantenimiento. Pero la buprenorfina también es única entre los fármacos que presentan una significativa actividad agonista del MOPr porque tiene una elevada afinidad pero ninguna eficacia en los receptores opioides KOPr y delta (DOPr), teniendo por lo tanto únicamente una actividad antagonista en estos receptores. No solo la ausencia de cualquier actividad agonista en el KOPr significa que la buprenorfina evita los efectos secundarios agonistas del KOPr, particularmente disforia y diuresis, sino que el antagonismo del KOPr es importante para su potencial uso en el tratamiento de trastornos por dependencias de sustancias distintas a la dependencia de los opiáceos. Por lo tanto, el antagonismo del KOPr contribuye a su capacidad para inhibir la autoadministración de cocaína en monos rhesus (Mello y col., 1995) y en adictos simultáneos a opiáceos y cocaína (Montoya y col., 2004). Los estudios preclínicos también apoyan la hipótesis de que los antagonistas del KOPr pueden ser de utilidad frente a la cocaína. Se ha demostrado que los antagonistas del KOPr norBNI y JDTic bloquean la potenciación inducida por estrés de la preferencia de lugar inducida por la cocaína (McLaughlin y col., 2003) y bloquean la reanudación inducida por choques eléctricos en los pies del comportamiento de autoadministración de cocaína (Beardsley y col., 2005; Redila y Chavkin, 2008). También se ha demostrado que los antagonistas del KOPr atenúan selectivamente en ratas la autoadministración dependiente de etanol, sin afectar a la autoadministración no dependiente de etanol (Walquer y Koob, 2008). Esto parece coherente con los hallazgos anteriores de una disminución en la autoadministración de alcohol en ratones con el gen del KOR inactivado (Kovacs y col., 2005).

45 Además de su unión a los tres receptores opioides clásicos, la buprenorfina también se une como agonista parcial al receptor ORL-1. Este receptor tiene un elevado grado de homología en su secuencia de aminoácidos con los receptores opioides clásicos, pero los opioides tradicionales, incluyendo los alcaloides del opio y los antagonistas naloxona, naltrexona y nalmefeno, presentan una baja afinidad por el receptor ORL-1. Se ha demostrado que el ligando endógeno de los receptores ORL-1, la orfanina FQ, inhibe las acciones de la cocaína (Korlinska y col., 2002), por lo que la actividad de la buprenorfina sobre el ORL-1 podría asociarse con un efecto similar. Gorelick (2007) sugirió que dado que son unas elevadas dosis de buprenorfina las que reducen significativamente el uso de cocaína en pacientes que son adictos tanto a opiáceos como a cocaína (Montoya y col., 2004), es la activación del receptor ORL-1 lo que es importante para este efecto. También se ha demostrado que la buprenorfina, a dosis altas, inhibe la autoadministración de etanol en ratas, un efecto que fue impedido por un antagonista selectivo del ORL-1 (Ciccocioppo y col., 2007).

55 Con objeto de desenmascarar la actividad agonista del KOPr (y antagonista NOP/ORL-1), el efecto agonista sobre el MOPr de la buprenorfina debe ser anulado. Esto se consigue mediante la combinación de buprenorfina sublingual (4 mg/día) con naltrexona oral (50 mg/día) en un estudio con adictos a los opiáceos desintoxicados. Después de 12 semanas, el grupo tratado con la combinación mostró un menor nivel de positivos en orina para metabolitos de opiáceos y cocaína que el grupo de comparación con naltrexona (50 mg) (Gerra y col., 2006). Este resultado, que indicaba una contribución positiva del efecto antagonista de la buprenorfina sobre el KOPr, confirmó un estudio anterior de Rothman y col. (2000) que usó el mismo régimen de dosificación pero sin un grupo de comparación con

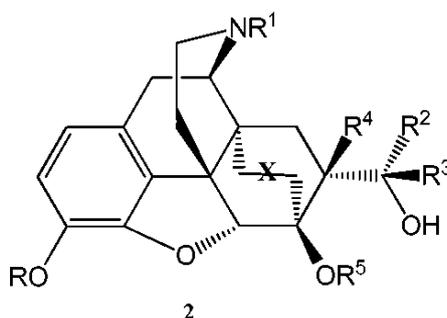
naltrexona.

El uso de naltrexona, un antagonista predominantemente del MOR, para la prevención de recaídas en el alcoholismo y en la dependencia a opiáceos, está aprobado en varios países. Existen informes mixtos sobre la eficacia de la naltrexona oral en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, de forma que una reciente revisión de Cochrane no encontró pruebas suficientes para apoyar inequívocamente su uso (Minozzi, 2006). Más recientemente se ha dispuesto de naltrexona de liberación sostenida, y los limitados datos de alta calidad disponibles sugieren que ésta presenta ventajas sobre la naltrexona oral, incluyendo unos índices significativamente mayores de cumplimiento terapéutico (Lobmaier, 2008; Comer y col., 2006). Las pruebas de la eficacia de la naltrexona en el tratamiento del alcoholismo son más potentes. Se ha demostrado que es eficaz tanto a corto como a medio plazo en la prevención de las recaídas, particularmente cuando se combina con un tratamiento psicosocial (Srisurapanont y Jarusuraisin, 2008). Interesantemente, el efecto positivo en la prevención de recaídas en el alcoholismo se mantiene en los individuos con una dependencia doble de cocaína / alcohol (Srisurapanont y Jarusuraisin, 2008), lo que apoya un papel para el antagonismo del MOR en la reducción de la ingesta de alcohol en la comunidad politoxicómana.

Se da el caso por lo tanto de un potente antagonista del KOPr y antagonista del MOPr con actividad agonista del receptor ORL-1, es decir, la buprenorfina con un agonismo parcial del MOPr sustituido por un antagonismo del MOPr, como tratamiento para la dependencia de un amplio espectro de sustancias tanto individualmente como colectivamente.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 2, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable



en la que R es H

R1 es ciclopropilmetilo,
 R2 es H
 R4 y R5 son metilo
 R3 es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir, y X es un puente saturado (-CH2-CH2-) o un puente insaturado (-CH=CH-).
 En el C20, R2 y R3 pueden intercambiarse para proporcionar la estereoquímica opuesta

Cuando R1 es CPM, especialmente cuando R es H, R3 es preferentemente arilo, particularmente fenilo, o un fenilo sustituido.

En los compuestos de la invención de estructura 2, R2 y R3 pueden intercambiarse.

Se prefiere la estereoquímica mostrada en la estructura 2 cuando R3 es arilo o heteroarilo; sin embargo, están incluidas las formas de realización en las que R2 y R3 están intercambiados.

X puede ser -CH2CH2- o -CH=CH-, siendo preferido -CH2CH2-. Cuando X es -CH=CH-, R4 es metilo. Además, R2 es H.

Los compuestos de la invención pueden encontrarse en la tabla 1, excluyendo el BU127.

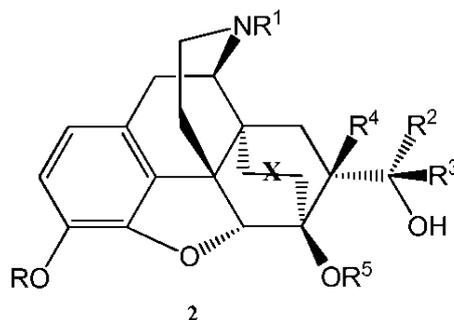
La invención también proporciona procedimientos para la síntesis de los nuevos compuestos de estructura 2 en los que R, R1, R2, R3, R4, R5 son como se ha especificado anteriormente.

En particular, se proporciona un procedimiento para la síntesis de un compuesto, especialmente de un compuesto de la invención, o de un intermedio, para su uso en la síntesis de los compuestos de la invención, procedimiento que comprende la etapa de combinar una N-acilnortebaína con metacroleína en presencia de un catalizador ácido de Lewis. Los procedimientos habituales sin el catalizador ácido de Lewis no consiguieron proporcionar el compuesto deseado.

El procedimiento de síntesis de un compuesto es preferentemente un procedimiento de síntesis de un intermedio para su uso en la síntesis de un compuesto de la invención. El intermedio puede ser N-acil-7alfa-formil-7beta-metil-6,14-endotenotetrahidronortebaína.

Los catalizadores ácidos de Lewis son bien conocidos en la técnica. Particularmente se prefiere que el catalizador ácido de Lewis sea LiBF_4 , aunque también pueden usarse BF_3 , OEt_2 y NbCl_5 .

La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula 2, o una sal o un solvato del mismo farmacéutico aceptable, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable,



en la que R es H

- 10 R1 es ciclopropilmetilo
 R2 es H
 R4 y R5 son metilo
 R3 es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir, y X es un puente saturado (-CH₂CH₂-) o un puente insaturado (-CH=CH-)
- 15 R, R1, R2, R3, R4 y R5 son preferentemente como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la invención. El compuesto que se va a administrar incluye los diastereoisómeros en los que R2 y R3 están intercambiados.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de las moléculas de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunos portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, 20 alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, y sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, 25 polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa de sodio, poliácridatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por vía oral, parenteral, mediante nebulización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito. Preferentemente, las 30 composiciones farmacéuticas se administran por vía oral o mediante una inyección. Las composiciones farmacéuticas pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. El término parenteral según se usa en el presente documento incluye una inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, la vía de administración de la composición es una 35 administración transdérmica o intratecal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de los adecuados agentes dispersantes o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una 40 solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o en un disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier mezcla de aceites no volátiles, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos 45 grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o un dispersante alcohólico de cadena larga, tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para vía oral, incluyendo, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso por vía oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Para su administración por vía oral en forma de una cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, pueden añadirse algunos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

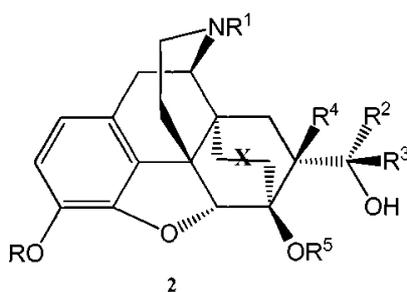
Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para su administración por vía rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando una molécula de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante una aplicación tópica. Para su aplicación tópica sobre la piel, la composición farmacéutica debería estar formulada con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Algunos portadores para la administración tópica de las moléculas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o una crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Algunos vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cetil ésteres de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante una formulación rectal en supositorio o en una formulación adecuada en enema. Los parches transdérmicos de administración tópica también están incluidos en esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante un aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden prepararse en forma de soluciones en suero salino, mediante el empleo de alcohol bencílico o de otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

La composición también puede comprender un segundo agente activo, o puede ser para su administración con otro agente activo, tal como un agonista NOP o un antagonista opioide.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula 2, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable



en la que R es H

R1 es ciclopropilmetilo,

R2 es H

R3 es arilo o heteroarilo cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir y

X es un puente saturado (-CH₂CH₂-) o un puente insaturado (-CH=CH-), para su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de un trastorno por dependencia de sustancias, preferentemente para su uso en la prevención de una recaída de un trastorno por dependencia de sustancias.

R, R1, R2, R3, R4 y R5 son preferentemente como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la invención.

Un trastorno por dependencia de sustancias es preferentemente una dependencia de los opiáceos, particularmente como agente de prevención de recaídas, el alcoholismo y el uso excesivo de alcohol, el uso de cocaína, el uso de

estimulantes, la polidrogodependencia y el uso de nicotina. En particular se refiere al uso de opiáceos en la recuperación de adictos. Particularmente se prefiere que la composición sea útil para el tratamiento de un trastorno por dependencia de sustancias, especialmente el uso de opiáceos, sin la necesidad de administrar conjuntamente otro antagonista del MOPr.

5 El compuesto también puede ser útil en el tratamiento de la depresión, de la ansiedad y de trastornos compulsivos, por ejemplo, en la ludopatía. Se ha indicado que una combinación de buprenorfina y naltrexona, cuyos efectos son mimetizados por los compuestos de la invención, es eficaz frente a diversos trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión. Por consiguiente, los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de dichos trastornos.

10 La invención se describirá ahora con detalle, únicamente a modo de ejemplo.

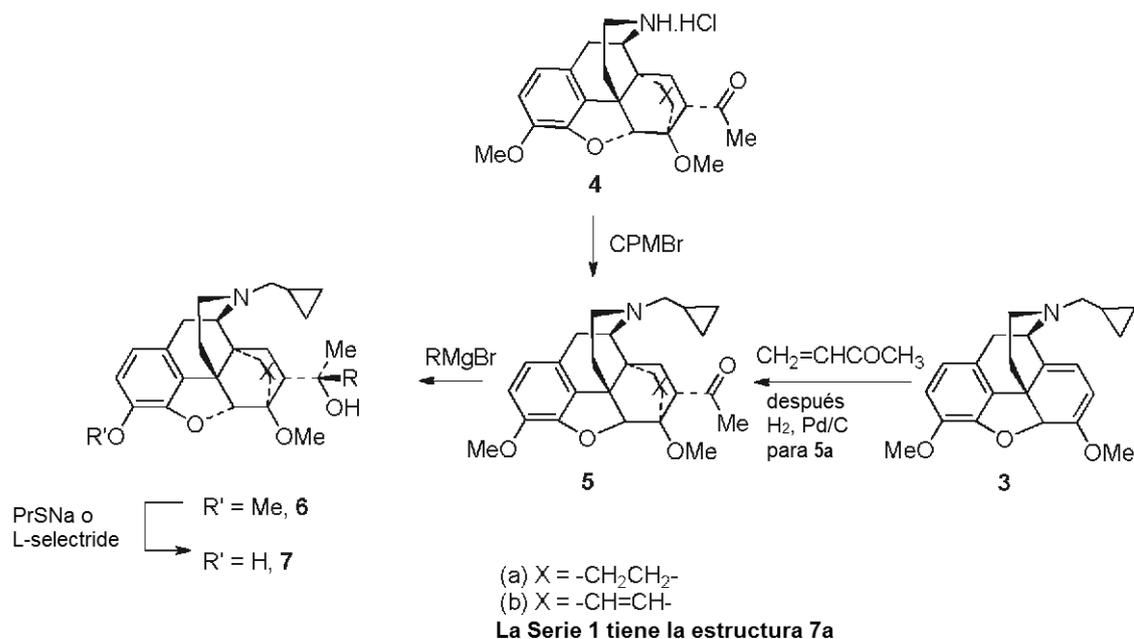
Experimental

Los compuestos pueden prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos representados en los Esquemas 1, 2, 3 y 4. Estos procedimientos son ilustrativos de cómo pueden elaborarse alcoholes secundarios y terciarios en estas series. El orden exacto de algunas de las etapas químicas puede modificarse (por ejemplo, cuando se introduce el sustituyente nitrogenado).

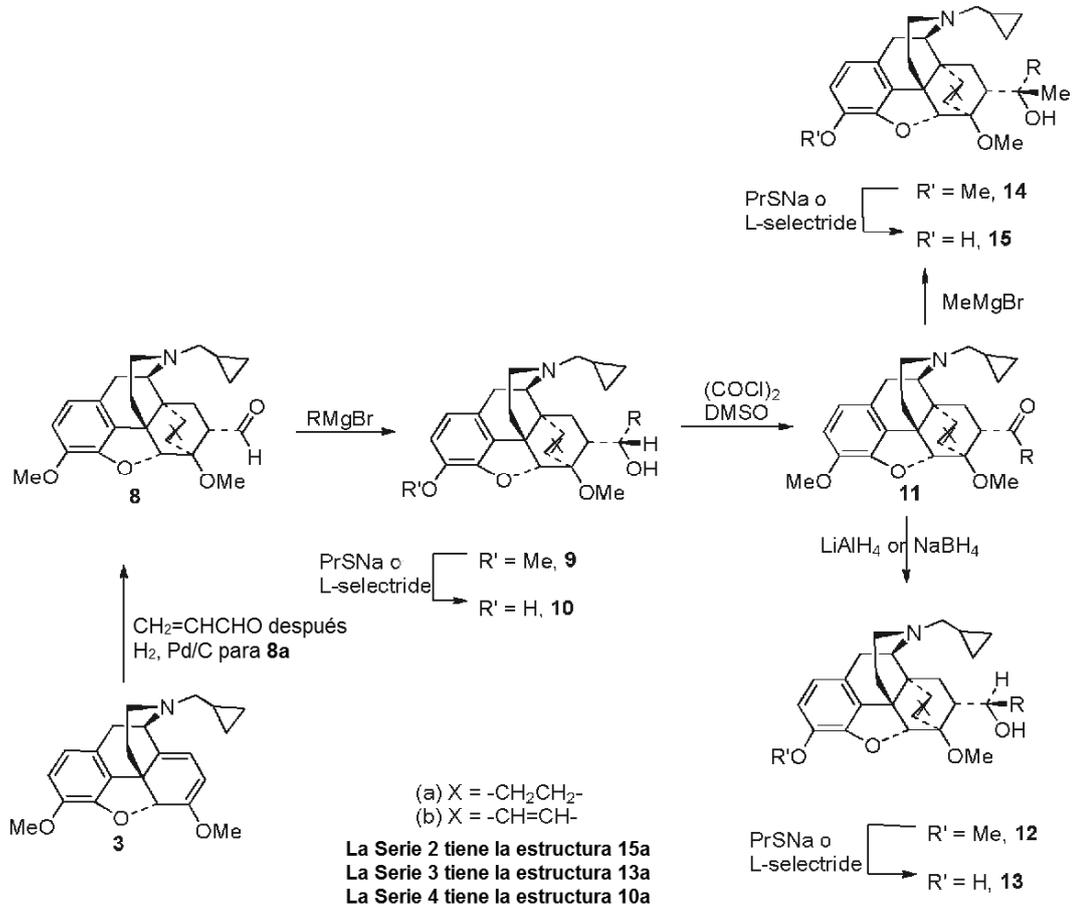
15 Los compuestos (estructura 2), que tienen R4 = H, pueden prepararse según se muestra en los Esquemas 1 y 2 a partir de N-ciclopropilmetil-6,14-endoeten-7-acetiltetrahidronortebaína (5b) o de N-ciclopropilmetil-6,14-endoeten-7-formiltetrahidronortebaína (8b) mediante procedimientos análogos a los descritos en las Patentes Británicas GB969.263 y GB1.136.214. Por lo tanto, la síntesis de la serie 1, con una estereoquímica en C20 según se representa en 7, se muestra en el Esquema 1, mostrándose los compuestos equivalentes con la estereoquímica opuesta en C20 (Serie 2, estructura 15) en el esquema 2. Sin embargo, se encontró una excepción en el caso de la síntesis de los análogos de piridilo C20 en los que en lugar del reactivo de Grignard tuvo que usarse reactivos de piridil litio más reactivos. El resultado fue que el producto predominante tenía la estereoquímica de la estructura 15a en lugar de la esperada estructura 7a.

25 Los compuestos de la invención, que tienen R4 = Me, se preparan más fácilmente a partir de N-ciclopropilcarbonyl nortebaína (16) mediante una reacción de Diels-Alder con metacroleína para dar 17a y 17b. La adición de un reactivo de aril Grignard a 17b proporciona los alcoholes secundarios 18, y éstos pueden ser convertidos en los alcoholes diastereoméricos 20 mediante una oxidación y una reducción. Los análogos de orvinol 22 y 23 se elaboran entonces mediante una 3-O-desmetilación mediante el uso de KOH, de PrSNa o de L-selectride (Esquema 3)

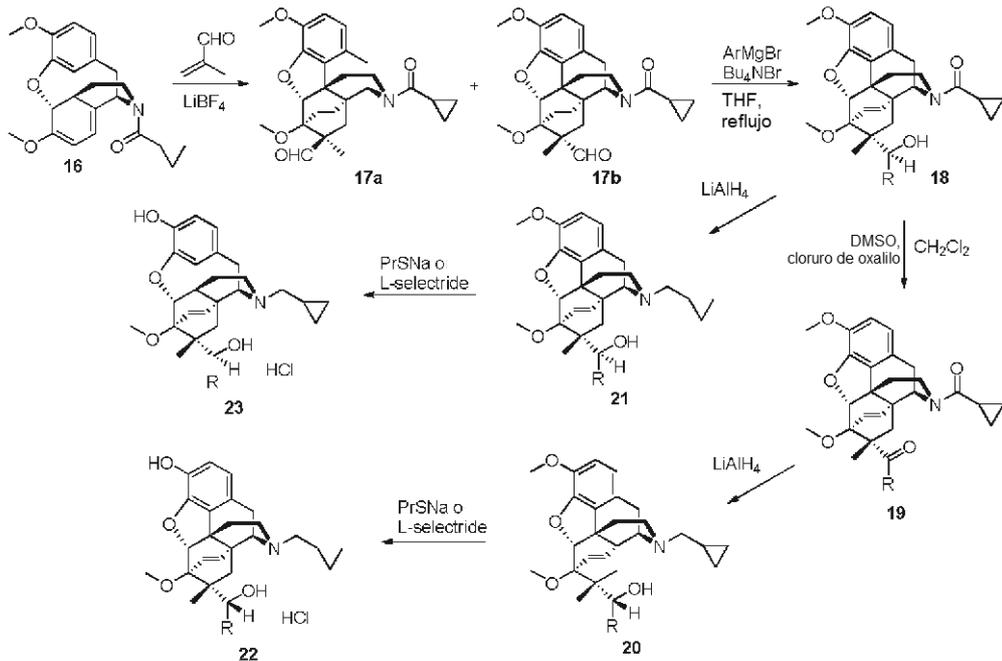
30 Los análogos con un puente de etano se preparan mediante la hidrogenación catalítica del aducto 17b y después con una química equivalente a la descrita para la serie de eteno (Esquema 4).



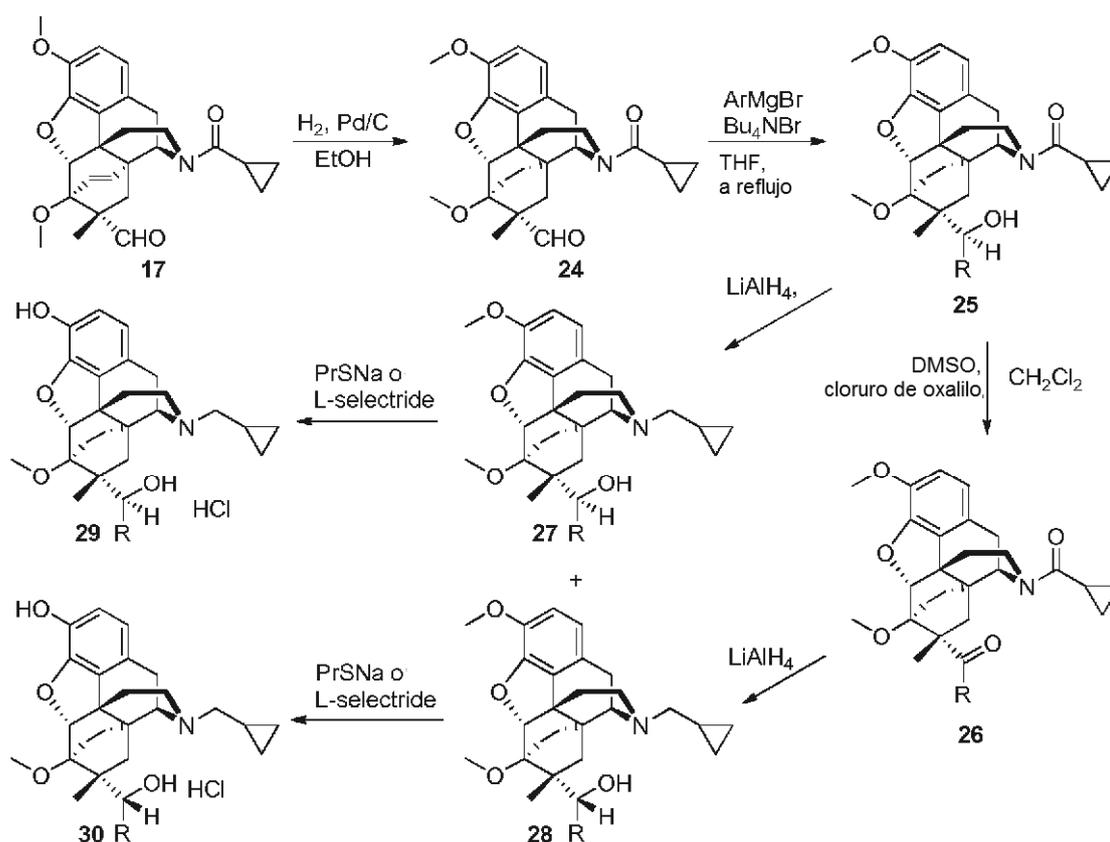
Esquema 1:



Esquema 2:



Esquema 3



Esquema 4.

Datos experimentales de los compuestos**Procedimiento general A: adición de Grignard (Esquemas 1 y 2)**

5 Los reactivos de Grignard se prepararon a partir de los correspondientes bromuros (5 mmol) mediante una reacción con magnesio (182 mg, 7,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) que contiene un cristal de yodo). Los reactivos de Grignard se valoraron antes de su uso mediante la adición de 1 ml de la solución de Grignard a un matraz que contiene 1,10-fenantrolina (~ 2 mg) en THF anhidro (2 ml) (solución de color púrpura) y valorando con 2-butanol 1 M (anhidro) en THF (en el punto final se obtiene una solución de color amarillo pálido)].

10 El reactivo de Grignard (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) se trató gota a gota a la temperatura ambiente con una solución de 5 (500 mg) o de 8 (500 mg) en tolueno anhidro (12 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 20 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 % al 30 %
15 de acetato de etilo en hexano. Los valores de R_f se registraron a partir de una TLC eluyendo con 30:1:69 de acetato de etilo / solución de amoníaco / hexano.

Procedimiento general B. Adición de Grignard (Esquemas 3 y 4)

20 A una solución del aldehído 17b o 24 en THF seco (10 ml/mmol de aldehído) se añadieron 3 eq de Bu_4NBr seguido de 2 eq de un haluro de arilmagnesio en forma de una solución en THF. Después la solución se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió hasta la TA y se inactivó con 0,05 ml de agua. La mezcla se dejó en agitación durante 5 min y después se filtró sobre Celita. Los sólidos se lavaron con THF caliente, y la solución se desprendió de su disolvente mediante una evaporación rotatoria. El residuo remanente se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con 5 ml de EtOAc. El disolvente orgánico agrupado se lavó dos veces con 5 ml de agua, una vez con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se secó a presión reducida. El residuo se disolvió en
25 una cantidad mínima de Et_2O para inducir la cristalización. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron a vacío.

Procedimiento general C. Oxidación de Swern:

Una solución de cloruro de oxalilo (1,25 eq) en CH₂Cl₂ (3 ml/mmol) se enfrió a -78 °C en un matraz de un cuello. En este matraz se añadió gota a gota una solución de DMSO seco (2,6 eq) en CH₂Cl₂ (3 ml/mmol). La solución se agitó durante 5 min y después se añadió una solución de 9, 18 o 25 en CH₂Cl₂ (2 ml/mmol). La mezcla se agitó durante 20 min y después se añadió Et₃N (5 eq). La reacción se retiró del baño de refrigeración, se agitó durante 1 h y se añadió agua. La mezcla se agitó, la capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl, después con una solución concentrada de NaHCO₃. La solución se lavó una vez más con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir el bruto 11, **19** o **26** en forma de un residuo claro.

Procedimiento General D. Reducción con LiAlH₄

El sustrato (**11**, **18**, **19**, **25** o **26**) se disolvió en THF seco (10 ml/mmol) y se añadió a una suspensión en agitación de LiAlH₄ (4 eq) en THF seco (5 ml/mmol) a 0 °C. La suspensión se dejó calentar hasta la TA y se agitó durante 24 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua en THF. La mezcla se filtró, los sólidos se aclararon con THF caliente. La solución se sometió a una evaporación rotatoria para producir un aceite que se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un 15 % de EtOAc en éter de petróleo para producir un producto.

Procedimiento general E. O-Desmetilación mediante el uso de NaSPr / HMPA:

Una solución de **6**, **9**, **12**, **14**, **20**, **21**, **27** o **28** en HMPA seco (6 ml/mmol) se añadió propanotiolato de sodio (6 eq). La reacción se agitó durante 3 h a 115 °C, después se enfrió hasta la TA y se inactivó con 7 ml/mmol de una solución concentrada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo tres veces con Et₂O. La capa orgánica se extrajo después cinco veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se sometió después a una cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones que contienen el compuesto de interés se evaporaron después a sequedad y se disolvieron en una solución 2 M de HCl en EtOH, y después se indujo la cristalización tras la adición de EtOAc. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío.

Procedimiento general F. O-Desmetilación mediante el uso de L-selectride:

Se añadió L-Selectride® en THF (5 equivalentes de una solución 1 M) al material de partida (**6**, **9**, **12**, **14**, **20**, **21**, **27** o **28**) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 14 horas, tiempo durante el cual se observó un cambio desde clara hacia blanca y opaca. El exceso de L-Selectride® se inactivó con agua y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se extrajo en diclorometano, se lavó con agua destilada y una solución saturada de salmuera, se secó (MgSO₄) y los disolventes se eliminaron de nuevo a vacío.

N-Cilcopropilmetil-6,14-endo-etanonortevinona (5a) [Marton et al 1997]

Una solución de **4a** (6 g, 14,8 mmol) en DMF anhidra (36 ml) se trató secuencialmente a la temperatura ambiente con bicarbonato de sodio (5 g, 60 mmol) y (bromometil) ciclopropano (1,87 ml, 19,3 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90 °C y se agitó durante 20 h. Después de la refrigeración, la DMF se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua y se basificó con una solución de NaOH 2 M. El producto se extrajo en cloroformo y la fase orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido de color amarillo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexano, R_f = 0,50) proporcionando 6,15 g de **5a** en forma de un sólido de color blanco (98 %). P. f. 105 - 106 °C. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 0,04 - 0,10 (2H, m), 0,43 - 0,49 (2H, m), 0,63 - 0,80 (1H, m), 1,22 - 1,34 (1 H, m), 1,49 - 1,75 (4H, m), 1,96 - 2,08 (1 H, m), 2,20 - 2,38 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,58 - 2,77 (2H, m), 2,93 - 3,11 (3H, m), 3,42 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,47 (1 H, s), 6,55 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 8,0 Hz). RMN ¹³C (68 MHz, CDCl₃) δ 3,4, 4,2, 9,6, 17,6, 22,8, 28,8, 30,5, 33,9, 35,4, 35,5, 43,8, 46,6, 49,8, 52,4, 56,8, 58,4, 59,9, 77,8, 94,8, 113,9, 119,2, 128,9, 132,8, 141,8, 146,8, 211,1. EMAR (ESI+) calculado para C₂₆H₃₄NO₄ (MH⁺), 424,2488; encontrado 424,2485.

N-Ciclopilmetil-6,14-dihidronortevinona (8a) y N-ciclopilmetilnortevinona (8b)

Se calentaron N-CPMnortebaína (3) (1 eq) y acroleína (1,2 eq) a reflujo en tolueno (4 ml/mmol) durante una noche. El disolvente y el exceso del dienófilo se eliminaron a vacío y el producto se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (**8b**: 74 %), R_f (EtOAc:NH₄OH, 99,5:0,5) 0,58. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ (0,14 (2H, m), 0,50 (2H, m), 0,83 (1 H, m), 1,45 (1 H, dd), 2,98 (1 H, dd), 3,11 (1 H, d), 3,57 (1 H, d), 3,62 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,64 (1 H, d), 5,59 (1 H, d), 5,89 (1 H, d), 6,52 (1 H, d), 6,62 (1 H, d), 9,43 (1 H, d); RMN ¹³C (68 MHz, CDCl₃) δ 3,43, 4,17, 9,44, 23,21, 26,76, 33,45, 42,92, 43,97, 48,05, 49,87, 52,70, 56,56, 57,11, 59,80, 80,92, 93,62, 113,39, 119,51, 126,47, 128,15, 133,96, 137,45, 141,93, 147,93, 201,96; LRMS (EI) 407 (M⁺). EMAR encontrado 407,2096. C₂₅H₂₉NO₄ requiere 407,2097.

Este aducto **8b** (6,0 g, 14,7 mmol) se disolvió en EtOH (45 ml) y se trató con Pd al 10 %/C (60 mg) bajo una atmósfera de H₂ a 65 psi a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta la ta el catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío. 5,9 g (**8a**: 98 %), R_f (Hexano: EtOAc: NH₄OH, 33:66:1) 0,48. RMN

^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (2H, m), 0,49 (2H, m), 0,76 (1 H, m), 3,00 (1 H, d), 3,51 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,58 (1 H, d), 6,58 (1 H, d), 6,72 (1 H, d), 9,92 (1 H, d); RMN ^{13}C (68 MHz, CDCl_3) δ 3,40, 4,11,9,46, 19,95, 22,79, 26,72, 28,64, 35,33, 35,46, 43,70, 46,02, 48,80, 51,67, 56,68, 58,45, 59,86, 77,37, 92,37, 113,86, 119,10, 119,32, 128,58, 132,39, 141,82, 203,33; m/z (EI) 409 (M^+); EMAR (EI) encontrado 409,2263. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ requiere 409,2253.

5 **Serie 1. Esquema 1: R = Ph (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etan-morfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU127)**

Se trató **5** como en el procedimiento A con bromuro de fenilmagnesio seguido del procedimiento E o F. Sólido de color blanco. (R_f = 0,21; 0,5 % de NH_4OH , 30 % de EtOAc en hexano; análisis en columna en un 30 % de EtOAc en hexano). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ -0,10 - 0,00 (2H, m), 0,31 - 0,42 (2H, m), 0,55 - 0,62 (1H, m), 0,69 - 0,77 (1H, m), 0,91 (1H, dd, J = 13,5 y 9,5 Hz), 1,02 - 1,10 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J = 12,5 y 2,5 Hz), 1,76 - 1,90 (3H, m), 1,80 (3H, s), 1,94 - 2,02 (1 H, m), 2,10 - 2,20 (5H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 11,5 y 5,0 Hz), 2,85 - 2,93 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,45 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 5,49 (1 H, s), 6,48 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,32 - 7,36 (2H, m), 7,51 - 7,53 (2H, m). RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,3, 4,2, 9,4, 18,0, 22,9, 23,7, 30,0, 32,7, 35,6, 36,2, 43,6, 47,3, 48,5, 52,9, 58,1,59,6, 77,5, 80,9, 97,6, 116,4, 119,7, 126,2, 126,9, 128,0, 128,5, 132,5, 137,3, 145,5, 147,2. EMAR (ESI+) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ (MH^+), 488,2795; encontrado 488,2794 (100 %).

10 **Serie 1. Esquema 1. R = 2-tienilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(2-tienil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etan-morfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU08026)**

Se trató **5** como en el procedimiento A con bromuro de 2-tienil magnesio seguido del procedimiento E o F. R_f (30 % de EtOAc-éter de petróleo-0,5 % de NH_3) 0,5. δ_{H} (270 MHz; CDCl_3) 7,2 (1 H, d, J 4,2, 1 x 2-tienilo.CH), 6,9 (1 H, t, J 3,6, 1 x 2-tienilo.CH), 6,9 (1 H, d, J 4,9, 1 x 2-tienilo.CH), 6,7 (1 H, d, J 8,2, CH), 6,5 (1 H, d, J 8,9, CH), 5,8 (1 H, s, 21-OH), 4,4 (1 H, s, 5 α -H), 3,9 (3H, s, 3-OCH₃), 3,6 (3H, s, 6-OCH₃), 2,9 (1 H, d, J 19,0, 10 β -H), 2,9 (1 H, d, J 7,2, 9 α -H), 0,6 - 0,7 (1 H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)), 0,3 - 0,4 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)), 0 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)).

Mediante un procedimiento similar se prepararon los siguientes ligandos:

25 **Serie 1. Esquema 1. R = m-tolilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etan-morfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10092)**

R_f (30 % de EtOAc-éter de petróleo-0,5 % de NH_3) 0,8. δ_{H} (270 MHz; CDCl_3) 7,5 - 7,6 (1H, m, 4 x arilo.CH), 7,1 (3H, d, J 3,3, 2-metilfenilo), 6,7 (1 H, d, J 8,3, CH), 6,6 (1 H, d, J 8,2, CH), 5,9 (1 H, s, 21-OH), 4,4 (1 H, s, 5 α -H), 3,9 (3H, s, 3-OCH₃), 3,3 (3H, s, 6-OCH₃), 2,9 (2H, d, J 19,0, 10 β -H), 2,9 (1 H, d, J 7,2, 9 α -H), 0,6 - 0,7 (1 H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)), 0,3 - 0,4 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)), -0,1 - 0 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂)).

30 **Serie 1. Esquema 1. R = p-t-butilfenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4"-t-butilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU08024)**

R_f 0,33 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ -0,07 (2H, m), 0,31 - 0,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,68 - 0,72 (1 H, m), 0,73 - 0,86 (1 H, m), 0,86 - 0,92 (1 H, m), 0,99 - 1,03 (1 H, m), 1,31 (10H, s), 1,52 - 1,55 (1H, d, J = 12,5 Hz), 1,77 (5H, s), 1,81 - 1,84 (1H, m), 2,03 - 2,10 (1H, m), 2,13 - 2,20 (5H, m), 2,46 - 2,48 (1H, m), 2,77 - 2,78 (1H, m), 2,87 - 2,91 (1H, d, J = 18,3 Hz), 3,54 (3H, s), 4,43 (1H, s), 5,44 (1H, s), 6,44 - 6,46 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,61 - 6,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,32 - 7,33 (2H, d, J = 4,7 Hz), 7,34 (2H, d, J = 4,7 Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,4, 3,5, 9,1, 17,8, 23,0, 23,4, 29,8, 31,3, 32,4, 34,3, 35,5, 36,0, 43,2, 47,0, 48,3, 52,7, 58,5, 59,2, 80,7, 97,2, 116,3, 119,4, 124,6, 125,6, 128,1, 132,3, 137,2, 144,0, 145,4, 149,3; ESI EM m/z: 544 [$\text{M} + 1$] $^+$.

40 **Serie 1. Esquema 1. R = p-t-propilfenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-isopropilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10096)**

RMN ^1H (CDCl_3) δ -0,09 - -0,04 (2H, m), 0,31 - 0,0,35 (2H, m), 0,57 - 0,60 (1H, m), 0,68 - 0,75 (1 H, m), 0,86 - 0,92 (1 H, m), 1,00 - 1,05 (1 H, m), 1,24 (6H, d, J = 6,88 Hz), 1,56 (1H, s), 1,78 (3H, s), 1,79 - 1,85 (3H, m), 1,98 - 2,04 (2H, m), 2,10 - 2,23 (4H, m), 2,45 - 2,49 (1 H, m), 2,78 (1 H, d, J = 6,40 Hz), 2,88 - 2,93 (2H, m), 3,56 (3H, s), 4,45 (1 H, s), 4,61 (1H, d a), 5,30 (1H, d a), 6,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz); RMN ^{13}C , 400 MHz, (CDCl_3) δ 3,40, 3,65, 9,29, 17,92, 23,05, 23,59, 23,92, 24,12, 29,87, 32,60, 33,72, 35,61, 36,16, 43,35, 47,25, 48,53, 52,71, 58,56, 59,39, 80,80, 97,56, 116,22, 119,52, 125,81, 125,91, 128,51, 132,52, 137,12, 144,75, 145,48, 147,14. EMAR. m/z para ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{NO}_4$) [MH] $^+$, calculado- 530,3270, encontrado- 530,3285.

50 **Serie 1. Esquema 1. R = p-clorofenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-clorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10097)**

RMN ^1H (CDCl_3) δ -0,03 - -0,02 (2H, m), 0,37 - 0,0,41 (2H, m), 0,58 - 0,62 (1 H, m), 0,71 - 0,74 (1 H, m), 0,85 - 0,90 (1 H, m), 0,99 - 1,05 (1 H, m), 1,54 (1 H, m), 1,75 (3H, s), 1,77 - 1,84 (3H, m), 1,99 - 2,05 (2H, m), 2,14 - 2,22 (4H, m), 2,44 - 2,48 (1 H, m), 2,86 - 2,90 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,42 (1 H, s), 4,63 (1 H, d a), 5,46 (1 H, d a), 6,51 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 11,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 11,1 Hz); RMN ^{13}C , 400 MHz, (CDCl_3)

δ 3,20, 4,03, 9,27, 17,83, 22,79, 23,48, 29,86, 32,60, 35,59, 36,09, 43,45, 47,29, 48,52, 52,81, 57,99, 59,50, 80,85, 97,48, 116,32, 119,60, 127,60, 127,93, 128,49, 132,35, 132,54, 137,13, 145,44, 146,10; EMAR. m/z para (C₃₁H₃₇ClNO₄): [MH]⁺; calculado 522,2411, encontrado- 522,2515

5 **Serie 1. Esquema 1. R = m-clorofenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-clorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10098)**

10 RMN ¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ -0,05 - -0,02 (2H, m), 0,36 - 0,042 (2H, m), 0,60 - 0,62 (1 H, m), 0,70 - 0,76 (1 H, m), 0,89 - 0,93 (1 H, m), 1,02 - 1,07 (1 H, m), 1,56 (1 H, s), 1,75 - 1,85 (6H, m), 2,01 - 2,06 (2H, m), 2,15 - 2,23 (4H, m), 2,44 - 2,48 (1H, m), 2,87 - 2,94 (2H, m), 3,57 (3H, s), 4,43 (1 H, s), 4,68 (1 H, s), 5,48 (1 H, d a), 6,48 (1 H, d, J = J = 8,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = J = 8,0 Hz), 7,21 - 7,28 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,53 (1H, s); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,21, 4,03, 9,27, 17,87, 22,84, 23,54, 29,84, 32,53, 35,60, 36,10, 43,46, 47,27, 48,44, 52,81, 57,98, 59,44, 80,87, 97,42, 116,34, 119,62, 124,40, 126,50, 126,92, 128,47, 129,05, 132,37, 133,89, 137,14, 145,44, 149,68; EMAR. m/z para (C₃₁H₃₇FNO₄) [MH]⁺; calculado 522,2411, encontrado- 522,2447.

15 **Serie 1. Esquema 1. R = 3,5-dimetilfenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3,5-dimetilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10100)**

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,04 - -0,01 (2H, m), 0,34 - 0,042 (2H, m), 0,61 - 0,65 (1 H, m), 0,70 - 0,76 (1 H, m), 0,94 - 0,99 (1 H, m), 1,04 - 1,11 (1 H, m), 1,56 (1 H, s), 1,76 (3H, s), 1,79 - 1,86 (3H, m), 2,00 - 2,07 (2H, m), 2,14 - 2,24 (4H, m), 2,33 (6H, s), 2,41 - 2,45 (1 H, m), 2,90 - 2,94 (2H, m), 3,56 (3H, s), 4,45 (1 H, s), 4,80 (1 H, d a), 5,41 (1 H, d a), 6,48 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,87 (1 H, s), 7,10 (2H, s); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,00, 4,23, 9,19, 18,12, 21,59, 22,78, 23,83, 29,87, 32,53, 35,52, 36,09, 43,67, 47,17, 48,16, 52,70, 57,81, 59,27, 80,87, 97,34, 116,29, 119,53, 123,90, 128,29, 128,45, 132,48, 136,93, 137,16, 145,47, 147,41; EMAR. m/z para (C₃₃H₄₂NO₄) [MH]⁺; calculado 516,3114, encontrado- 516,3145

25 **Serie 1. Esquema 1. R = o-tolilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(2-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10101)**

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,08 - -0,03 (2H, m), 0,31 - 0,038 (2H, m), 0,56 - 0,58 (1 H, m), 0,69 - 0,76 (1 H, m), 0,83 - 0,89 (1 H, m), 1,02 - 1,09 (1 H, m), 1,59 - 1,63 (1 H, m), 1,79 - 1,89 (6H, m), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,13 - 2,23 (4H, m), 2,45 - 2,49 (1H, m), 2,62 - 2,66 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,84 - 2,93 (2H, m), 3,56 (3H, s), 4,45 (1H, s), 4,62 (1H, d a), 5,06 (1H, d a), 6,48 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 - 7,17 (3H, m), 7,22 - 7,24 (1 H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,17, 4,06, 9,22, 18,24, 22,76, 22,84, 25,93, 29,87, 32,66, 35,63, 36,11, 43,52, 43,72, 47,34, 52,68, 57,92, 59,47, 79,68, 80,85 97,80, 116,27, 119,55, 124,83, 126,84, 127,50, 128,56, 132,43, 132,81, 136,84, 137,11, 143,64, 145,49; EMAR. m/z para (C₃₂H₄₀NO₄), [MH]⁺; calculado- 502,2957, encontrado-502,3017

35 **Serie 1. Esquema 1. R = 4-fluorofenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-fluorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10102)**

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,06 - -0,03 (2H, m), 0,35 - 0,040 (2H, m), 0,58 - 0,62 (1 H, m), 0,70 - 0,76 (1 H, m), 0,84 - 0,89 (1 H, m), 0,99 - 1,06 (1 H, m), 1,59 (1 H, s), 1,74 - 1,84 (6H, m), 1,94 - 2,07 (2H, m), 2,14 - 2,22 (4H, m), 2,44 - 2,48 (1 H, m), 2,85 - 2,91 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,44 (1 H, s), 4,59 (1 H, s), 5,45 (1 H, d a), 6,48 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,67 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 - 7,04 (2H, m), 7,41 - 7,46 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,22, 3,99, 9,27, 17,80, 22,83, 23,58, 29,86, 32,64, 35,60, 36,09, 43,45, 47,29, 48,72, 52,81, 58,05, 59,48, 80,83, 97,54, 114,39, 114,60, 116,32, 119,59, 126,64, 127,70, 128,47, 128,98, 132,35, 137,13, 143,35, 145,45, 160,57; EMAR. m/z para (C₃₁H₃₇FNO₄), [MH]⁺; calculado 506,2707, encontrado- 506,2749

45 **Serie 1. Esquema 1. R = 3-fluorofenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-fluorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol BU10103**

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,05 - -0,03 (2H, m), 0,35 - 0,040 (2H, m), 0,58 - 0,63 (1 H, m), 0,70 - 0,76 (1H, m), 0,87 - 0,93 (1H, m), 1,01 - 1,09 (1H, m), 1,60 (1H, s), 1,75 - 1,86 (6H, m), 1,97 - 2,14 (2H, m), 2,17 - 2,22 (4H, m), 2,45 - 2,49 (1H, m), 2,81 - 2,94 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,44 (1 H, s), 4,64 (1 H, s), 5,45 (1 H, d a), 6,48 (1 H, d, J = J = 8,0 Hz), 6,67 (1 H, d, J = J = 8,0 Hz), 6,92 - 6,97 (1 H, m), 7,24 - 7,29 (3H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,28, 3,94, 9,28, 17,83, 22,85, 23,51, 29,86, 32,51, 35,60, 36,09, 43,40, 47,28, 48,52, 52,81, 58,09, 59,49, 80,84, 97,48, 113,23, 113,45, 113,69, 116,31, 119,61, 121,76, 128,48, 129,17, 132,38, 137,13, 145,44, 150,23, 161,63; EMAR. m/z para (C₃₁H₃₇FNO₄), [MH]⁺; calculado 506,2707, encontrado- 506,2749

55 **Serie 1. Esquema 1. R = 3-metil-2-tienilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metil-2-tienil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10093)**

Rf (30 % de EtoAc-éter de petróleo-0,5 % de NH₃) 0,17. δ _H (400 MHz; CDCl₃) 7,03 (1 H, d, J 5,04, 1 x tienilo.CH), 6,76 (1 H, d, J 5,12, 1 x tienilo.CH), 6,68 (1 H, d, J 8,04, 2-H), 6,50 (1 H, d, J 8,08, 1-H), 5,30 (1 H, s, 20-OH), 4,51 (1 H, s, 3-OH), 4,46 (1 H, s, 5 β -H), 3,56 (3H, s, 6-OCH₃), 2,93 (1 H, d, J 18,04, 10 β -H), 2,90 (1 H, d, J 6,36, 9 α -H), 2,46 - 2,51 (2H, m, incluye 15/16-NCH₂CH₂), 2,48 (3H, s, 1 x tienilo.CH₃), 2,15 - 2,31 (5H, m, incluye 7 β -H, 10 α -H, 15/16-NCH₂CH₂), 1,79 - 1,89 (3H, m, 15/16-NCH₂CH₂, 2 x 18/19-H), 1,87 (3H, s, 20-CH₃), 1,60 - 1,64 (1H, m, 15/16-NCH₂CH₂), 1,04 - 1,10 (1H, m, 8 α -H), 0,68 - 0,78 (1 H, m, 18/19-H), 0,62 - 0,68 (1 H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-

)), 0,34 - 0,45 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), -0,02 - 0,01 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)); δ_c (100,56 MHz; CDCl₃) 145,49, 144,06, 137,18, 133,14, 132,40, 131,75, 128,47, 121,22, 119,59, 116,35, 97,60, 80,53, 59,45 (NCH₂CH(CH₂)₂), 57,94, 52,78, 47,35, 43,54 (CH₂), 36,09, 35,63 (CH₂), 32,20 (CH₂), 29,84 (CH₂), 25,61, 22,80 (CH₂), 21,03, 18,00 (CH₂), 16,02, 14,20, 9,30, 4,10 (CH₂), 3,22 (CH₂). m/z 508 (M⁺ + 1), (Encontrado M⁺ + 1.508,2572. C₃₀H₃₈NO₄S requiere 508,2522).

Serie 1. Esquema 1. R = p-Tolilo (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-metil-fenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10135)

Rf (30 % de EtoAc-éter de petróleo-0,5 % de NH₃) 0,23. δ_H (400 MHz; CDCl₃) 7,39 (2H, d, J 8,20, 2 x arilo.CH), 7,14 (2H, d, J 7,92, 2 x arilo.CH), 6,68 (1 H, d, J 8,04, 2-H), 6,49 (1 H, d, J 8,08, 1-H), 5,42 (1 H, s, 20-OH), 4,62 (1 H, s, 3-OH), 4,51 (1 H, s, 5 β -H), 3,57 (3H, s, 6-OCH₃), 2,91 (1H, d, J 18,88, 10 β -H), 2,87 (1H, d, J 6,80, 9 α -H), 2,43 - 2,47 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 2,35 (3H, s, 1 x arilo.CH₃), 2,12 - 2,21 (4H, m, incluye 7 β -H, 10 α -H), 2,07 - 2,12 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,95 - 2,02 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,82 - 1,88 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,79 - 1,83 (1H, m, 8 β -H), 1,77 (3H, s, 20-CH₃), 1,00 - 1,09 (1H, m, 18/19-H), 0,87 - 0,93 (1H, m, 8 α -H), 0,69 - 0,76 (1H, m, 18/19-H), 0,56 - 0,64 (1 H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), 0,32 - 0,43 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), -0,09 - 0 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)); δ_c (100,56 MHz; CDCl₃) 145,34, 137,00, 136,03, 132,38, 128,45, 125,86, 119,45, 116,13, 80,71, 59,41 (NCH₂CH(CH₂)₂), 57,88, 52,72, 48,30, 47,14, 43,42 (CH₂), 35,97 (CH₂), 32,49, 22,64 (CH₂), 20,98, 17,86 (CH₂), 9,17, 4,00 (CH₂), 3,13 (CH₂). m/z 502 (M⁺ + 1), (Encontrado M⁺ + 1, 502,3048. C₃₂H₄₀NaO₄ requiere 502,2957).

Serie 1. Esquema 1. R = 5-Cloro-2-Tienilo (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(5-cloro-2-tienil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU10136)

Rf (30 % de EtoAc-éter de petróleo-0,5 % de NH₃) 0,12. δ_H (400 MHz; CDCl₃) 6,72 (1 H, d, J 3,80, 1 x tienilo.CH), 6,68 (1 H, d, J 8,04, 2-H), 6,61 (1 H, d, J 3,84, 1 x tienilo.CH), 6,50 (1 H, d, J 8,08, 1-H), 5,69 (1 H, s, 20-OH), 4,56 (1 H, s, 3-OH), 4,42 (1 H, s, 5 β -H), 3,57 (3H, s, 6-OCH₃), 2,94 (1 H, d, J 18,56, 10 β -H), 2,90 (1 H, d, J 6,52, 9 α -H), 2,52 - 2,57 (1 H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 2,15 - 2,35 (5H, m, incluye 7 β -H, 10 α -H, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,77 - 1,88 (3H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 2 x 18/19-H), 1,76 (3H, s, 20-CH₃), 1,59 - 1,63 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,00 - 1,10 (1H, m, 18/19-H), 0,86 - 0,95 (1H, m, 8 α -H), 0,67 - 0,77 (2H, m, 18/19-H, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), 0,36 - 0,47 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), -0,04 - 0,06 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)); δ_c (100,56 MHz; CDCl₃) 151,81, 146,75, 141,55, 132,47, 129,06, 128,80, 124,93, 122,13, 119,10, 113,84, 96,91, 80,65, 59,52 (NCH₂CH(CH₂)₂), 57,84, 56,76, 52,99, 49,40, 47,00, 43,37 (CH₂), 35,90, 35,53 (CH₂), 32,59 (CH₂), 29,81 (CH₂), 23,41, 22,55 (CH₂), 17,69 (CH₂), 9,27, 4,07 (CH₂), 3,25 (CH₂). m/z 550 (M⁺ + Na), (Encontrado M⁺ + Na, 550,1774. C₂₉H₃₄ClNNO₄S requiere 550,1795).

Serie 1. Esquema 1. R = 3-Tienilo (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-tienil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU11001)

Rf (30 % de EtoAc-éter de petróleo-0,5 % de NH₃) 0,11. δ_H (400 MHz; CDCl₃) 7,26 (1 H, d, J 2,96, 1 x tienilo.CH), 7,20 (1 H, d, J 5,00, 1 x tienilo.CH), 7,16 (1 H, d, J 2,88, 1 x tienilo.CH), 6,68 (1H, d, J 8,04, 2-H), 6,50 (1 H, d, J 8,00, 1-H), 5,32 (1 H, s, 20-OH), 4,59 (1H, s, 3-OH), 4,46 (1H, s, 5 β -H), 3,58 (3H, s, 6-OCH₃), 2,93 (1H, d, J 18,40, 10 β -H), 2,86 (1 H, d, J 6,16, 9 α -H), 2,49 - 2,53 (1 H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 2,12 - 2,28 (6H, m, 7 β -H, 8 β -H, 10 α -H, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,81 - 1,92 (3H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 2 x 18/19-H), 1,79 (3H, s, 20-CH₃), 1,58 - 1,63 (1H, m, 15/16-NCH₂,CH₂-), 1,04 - 1,07 (1H, m, 18/19-H), 0,89 - 0,97 (1H, m, 8 α -H), 0,70 - 0,80 (1H, m, 18/19-H), 0,60 - 0,70 (1 H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), 0,34 - 0,45 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)), -0,06 - 0,03 (2H, m, N-CH₂CH(CH₂-CH₂-)); δ_c (100,56 MHz; CDCl₃) 149,44, 137,04, 126,37, 124,94, 120,41, 119,48, 116,18, 97,52, 80,63, 59,47 (NCH₂CH(CH₂)₂), 58,22, 52,67, 48,22, 47,29, 43,33 (CH₂), 36,05, 35,57 (CH₂), 32,47 (CH₂), 29,76 (CH₂), 23,90, 22,85 (CH₂), 17,79 (CH₂), 9,27, 3,79 (CH₂), 3,28 (CH₂). m/z 494 (M⁺ + 1), (Encontrado M⁺ + 1, 494,2411. C₂₉H₃₆NO₄S requiere 494,2365).

Serie 2. Esquema 2. R = Ph: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU147)

Uso del Procedimiento General A con bromuro de metilmagnesio en cetona **11a** (R = Ph), seguido del Procedimiento General E o F. Sólido de color blanco. R_f = 0,5 (MeOH:DCM, 1:10); RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (2H, m), 0,51 (2H, m), 0,84 (1 H, m), 1,55 (3H, s), 2,92 (1 H, d), 2,95 (1 H, d), 3,41 (3H, s), 4,33 (1 H, d), 6,03 (1 H, s), 6,41 (1 H, d), 6,58 (1 H, d), 7,25 (3 h, m), 7,55 (2H, m); RMN ¹³C (68 MHz, CDCl₃) δ 3,90, 4,12, 9,73, 15,72, 22,97, 29,15, 31,02, 31,28, 35,80, 36,09, 43,98, 47,01, 49,94, 52,73, 59,02, 60,39, 80,86, 98,33, 116,73, 119,67, 126,90, 126,98, 127,70, 128,48, 132,79, 137,81, 145,98, 146,56. EMAR (EI) calculado para C₃₁H₄₄NO₄ (M⁺), 487,2723; encontrado 487,2323.

Serie 2. R = 2-piridilo: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(2-piridil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU11005)

Se recogió 2-bromopiridina (0,11 ml, 0,1,13 mmol) en éter de dietilo seco y la solución se enfrió hasta -78 °C con hielo seco en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió a la misma gota a gota una solución de n-butil-litio (1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se disolvió **5a** en THF seco y se añadió a la misma. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h.

Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de metanol:diclorometano (0,5:99,5). Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,08 - 0,11 (2H, m), 0,40 - 0,51 (2H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,20 - 1,27 (2H, m), 1,62 (1 H, d, J = 2,68 Hz), 1,67 (3H, s), 2,02 - 2,41 (8H, m), 2,61 (1H, dd, J = 11,72, J = 5,12 Hz), 2,78 (1H, dt, J = 12,16, J = 3,92 Hz), 2,91 (1H, d, J = 18,24 Hz), 3,02 (1 H, d, J = 6,40 Hz), 3,35 (3H, s), 4,39 (1 H, s), 4,55 (1 H, d a), 5,83 (1 H, s), 6,43 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 - 7,14 (1 H, m), 7,62 - 7,64 (2H, m), 8,48 (1 H, d, J = 4,76 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,21, 4,33, 9,35, 16,42, 22,45, 28,39, 28,86, 29,92, 35,24, 35,65, 43,81, 46,78, 49,36, 52,28, 57,95, 59,89, 80,1, 97,70, 116,01, 119,37, 120,54, 121,55, 128,54, 132,45, 135,78, 136,93, 145,30, 147,32, 166,46; EMAR. m/z para (C₃₀H₃₆N₂O₄), [MH]⁺: calculado 489,2753, encontrado-489,2821

Serie 2. R = 4-piridilo: (1'R, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-(4-piridil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-etan-1'-ol (BU11006)

Se recogió 4-bromopiridina (0,11 ml, 0,1.13 mmol) en éter de dietilo seco y la solución se enfrió hasta -78 °C con hielo seco en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió a la misma gota a gota a gota una solución de n-butil-litio (1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se disolvió 5a en THF seco y se añadió a la misma. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida mediante el uso de metanol:diclorometano (0,5:99,5). Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,10 - 0,12 (2H, m), 0,24 - 0,55 (5H, m), 0,82 - 0,84 (1 H, m), 1,49 (1H, dd, J = 12,88, J = 9,04 Hz), 1,58 (3H, s), 1,65 (1H, dd, J = 12,92, J = 5,60 Hz), 2,01 - 2,40 (7H, m), 2,62 - 2,68 (2H, m), 2,92 - 3,01 (3H, m), 3,41 (3H, s), 4,33 (1 H, s), 6,06 (1H, s), 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 6,16 Hz), 8,52 (2H, d, J = 6,16 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,47, 4,11, 9,38, 15,58, 22,49, 28,52, 29,22, 31,02, 35,33, 35,66, 36,80, 43,60, 46,75, 49,50, 52,61, 58,24, 59,92, 80,35, 97,62, 116,53, 119,50, 121,97, 127,87, 131,92, 137,41, 145,45, 148,76, 149,21, 155,79; EMAR. m/z para (C₃₀H₃₆N₂O₄), [MH]⁺: calculado 489,2753, encontrado-489,2756

Serie 3. Esquema 2. R = Ph: (1'S, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU126)

A partir de la reducción de **11a** (R = Ph), seguida del procedimiento general E o F. RMN ¹H (CDCl₃) δ -0,04 - 0,06 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,7 (1 H, m), 2,93 (1 H, d, J 18,5), 3,07 (1 H, d, J 6,3), 3,48 (3H, s), 4,46 (1 H, d, J 1,8), 5,28 (1 H, s), 6,50 (1 H, d, J 8,1), 6,68 (1H, d, J 8,1), 7,26 - 7,40 (5H, m); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 3,36, 4,17, 9,32, 20,6, 22,7, 25,6, 29,1, 35,3, 35,9, 42,1, 43,8, 46,1, 50,6, 58,5, 59,9, 70,1, 77,3, 92,3, 116,6, 119,5, 125,7, 127,0, 128,2, 128,3, 132,6, 137,4, 145,0, 145,5; m/z 473.

13b, Esquema 2. R = fenilo: (1'S, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etenomorfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU125)

A partir del tratamiento de **11 b** (R = Ph) según el Procedimiento General D, seguido del Procedimiento General E o F.

RMN (CDCl₃) δ 0,4 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,65 (1 H, m), 3,01 (1 H, d, J 18,7), 3,35 (1 H, d, J 6,7), 3,80 (3H, s), 4,35 (1 H, d, J 9,0), 4,65 (1 H, d, J 1,3), 5,43 (1 H, s), 5,56 (1 H, d, J 8,9), 6,00 (1 H, d, J 9,0), 6,43 (1 H, d, J 8,1), 6,55 (1 H, d, J 8,1), 7,28 (5H, m); RMN ¹³C (CDCl₃) δ 3,5, 4,0, 9,2, 23,0, 30,4, 33,0, 42,6, 43,8, 43,9, 47,8, 54,9, 57,0, 59,9, 77,7, 84,5, 97,8, 116,3, 119,8, 124,4, 125,8, 127,7, 128,1, 128,2, 134,3, 137,5, 137,8, 141,7, 146,3; m/z 471.

Serie 4. Esquema 2. R = Ph: (1'R, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU106)

Como el producto principal de la adición de bromuro de fenilmagnesio al aldehído **8** (Procedimiento general A), seguido del Procedimiento General E o F. Sólido de color blanco. R_f = 0,48 (Hexano:EtOAc, 1:1,0,5 % de NH₄OH), RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,71 (1 H, m), 2,93 (1 H, d), 3,07 (1 H, d), 3,48 (3H, s), 4,46 (1 H, d), 5,28 (1 H, s), 6,50 (1H, d), 6,68 (1H, d), 7,26 - 7,40 (2H, m), 7,36 - 7,43 (3H, m). RMN ¹³C (68 MHz, CDCl₃) δ 3,4, 4,2, 9,4, 20,4, 22,6, 25,7, 29,3, 35,5, 35,8, 42,5, 43,8, 46,0, 51,0, 56,6, 58,5, 59,9, 70,1, 77,3, 92,3, 116,6, 119,5, 125,7, 127,0, 128,2, 128,3, 132,6, 137,4, 145,0, 145,5. EMAR (ES) calculado para C₃₁H₄₄NO₄ (M⁺), 473,2566; encontrado 473,2558.

N-Ciclopropilcarbonil-7α-formil-7β-metil-6,14-endo-etenotetrahidronortebaína (17b)

A una suspensión de 13,61 g (37,29 mmol) de N-CPCnortebaína (**16**) en 20 ml de metacroleína se añadieron 3,49 g de LiBF₄. La solución resultante se agitó durante 16 h a la TA. En esta solución se añadieron 30 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla se extrajo con agua (10 ml x 3) y salmuera (5 ml). La solución se secó, se filtró y el disolvente se eliminó en un rotavapor para proporcionar un jarabe de color rojo oscuro. Este material se sometió a una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un 50 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar

5,91 g del componente más rápido **17a** (**N-Ciclopropilcarbonil-7β-formil-7α-metil-6,14-endo-etentetrahidronortebaina**) en forma de un sólido de color blanco RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,85 (s, 1 H); 6,67 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,57 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,14 - 6,07 (2d, 1 H); 5,57 (d, 1 H, J = 9 Hz); 5,33 (d, 1H, J = 6 Hz); 4,76 (d, 1H, 0,4H); 4,57 - 4,53 (m, 1,6H); 4,15 - 4,10 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,42 (dt, 1 H, J_a = 9 Hz, J_b = 3 Hz); 3,11 - 3,05 (dd, 1 H, J_a = 6 Hz, J_b = 3 Hz); 2,88 - 2,83 (m, 2H); 2,43 - 2,35 (dt, 1 H, J_a = 9 Hz, J_b = 6 Hz), 1,85 - 1,76 (m, 1H); 1,69 - 1,65 (m, 1H); 1,09 - 1,03 (m, 5H); 0,91 - 0,76 (m, 2H). ESIMS: m/z 436 (M + H⁺, 100) y 4,11 g de un componente más lento **N-Ciclopropilcarbonil-7α-formil-7β-metil-6,14-endo-etentetrahidronortebaina (17b)** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,54 (s, 0,5H); 9,45 (s, 0,5H); 6,69 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,59 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,14 (t, 1 H); 5,57 (dd, 1 H, J_a = 9 Hz, J_b = 6 Hz); 5,35 (d, 0,5H, J = 3 Hz); 4,93 (s, 1 H); 4,80 (d, 0,5H, J = 6 Hz); 4,64 (dd, 1 H, J_a = 6 Hz, J_b = 3 Hz); 4,15 (dd, 1H, J_a = 6 Hz, J_b = 3 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,72 (2s, 3H); 3,49 (dt, 1H); 3,21 - 3,31 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (dt, 0,5H), 2,27 - 2,15 (dt, 0,5H); 2,06 - 1,72 (m, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,08 (m, 2H); 0,82 (m, 2H). A la TA los espectros de RMN ¹H de este compuesto en d₆-DMSO tenían dos señales a δ 9,408 (s, 0,5H) y a δ 9,375 (s, 0,5H) que coalescen cuando el experimento de RMN ¹H se realizaba a 360 °K. ESIMS: m/z 436 (M + H⁺, 100).

15 N-Ciclopropilcarbonil-6,14-endo-eten-7β-metil-nornepentol (18).

Se siguió el procedimiento general **B** mediante el uso de 500 mg de **17b** para producir 442 mg de **18** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,26 - 7,19 (m, 5H); 6,68 - 6,63 (2d, 1H); 6,55 - 6,49 (2d, 1 H); 6,19 (d, 0,55H, J = 9 Hz); 5,98 (d, 0,45H, J = 6 Hz); 5,41 (d, 0,55H, J = 9 Hz); 5,29 - 5,22 (m, 1 H); 5,01 (s, 1 H), 4,80 (d, 1 H, J = 3 Hz); 4,66 - 4,53 (m, 1 H); 4,12 (dd, 0,45H, J = 3 Hz, J = 6 Hz); 3,84 (2s, 3H); 3,72 (2s, 3H); 3,49 - 3,39 (m, 0,45H); 3,20 - 3,11 (dd, 0,55H, J = 3 Hz, J = 6 Hz); 3,08 - 2,89 (m, 2H); 2,82 - 2,78, (d, 0,55H); 2,46 (d, 0,45H); 2,39 (dt, 0,45H); 2,24 (dt, 0,55H); 2,10 (d, 0,55H, J = 9 Hz); 2,03 (d, 0,45H, J = 9 Hz); 1,89 - 1,69 (m, 3H); 1,27 (s, 1,35H); 1,12 (s, 1,65H); 1,10 - 0,91 (m, 2H); 0,88 - 0,78 (m, 2H). ESIMS: m/z 514 (M + H⁺, 100).

N-Ciclopropilmetil-6,14-endo-eten-7β-metil-norisonepentol (20: R = Ph).

Se siguieron los procedimientos generales **C y D** mediante el uso de 439 mg de **18** para producir, después de una cromatografía, 201 mg del componente que eluía más rápido **20a** en forma de un aceite incoloro RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,29 - 7,20 (m, 5H); 6,64 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,50 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,20 (dd, 1 H, J_a = 6 Hz, J_b = 3 Hz); 5,58 (d, 1 H, J = 6 Hz); 5,28 (s, 1 H); 4,69 (s, 1 H); 3,85 (s, 6H); 3,40 (d, 1 H, J = 6 Hz); 3,07 (d, 1 H, J = 15 Hz); 2,66 (m, 1H); 2,39 (dd, 1 H, J_a = 6 Hz, J_b = 15 Hz); 2,35 - 2,22 (m, 4H); 2,01 (d, 1 H, J = 12 Hz); 1,75 - 1,71 (m, 1H); 1,53 (s, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,32 - 1,28 (d, 1H, J = 12 Hz); 0,73 - 0,68 (m, 1 H); 0,52 - 0,42 (m, 2H); 0,09 - 0,02 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

N-Ciclopropilmetil-6,14-endo-eten-7α-metil-nornepentol (21: R = Ph).

Se siguió el procedimiento general **D** mediante el uso de 439 mg de **18** para producir, después de una cromatografía, 139 mg del componente que eluía más lento **21** en forma de un aceite incoloro RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,29 - 7,17 (m, 5H); 6,59 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,46 (d, 1 H, J = 6 Hz); 6,02 (d, 1 H, J = 6 Hz); 5,35 (d, 1 H, J = 6 Hz); 5,01 (s, 1 H); 4,78 (s, 1 H); 3,82 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,52 (d, 1H, J = 3 Hz); 3,08 (d, 1 H, J = 15 Hz); 2,78 - 2,68 (m, 2H); 2,44 - 2,25 (m, 6H); 1,94 (d, 1H, J = 12 Hz); 1,75 - 1,72 (m, 1H); 1,21 (s, 3H) 0,85 (m, 1H); 0,54 (m, 2H); 0,14 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

22, R = Ph: (1'R, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7β-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etenmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU128)

Se siguió el procedimiento general E o F mediante el uso de 184 mg de **20** para producir 103 mg de **22** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,37 (d, 1H, J = 6 Hz); 7,32 - 7,23 (m, 3H); 6,62 (d (sistema AB), 1 H); 6,56 (d (sistema AB), 1 H); 6,22 (d, 1 H, J = 6 Hz); 5,61 (d, 1 H, J = 9 Hz); 5,22 (s, 1 H), 4,47 (s, 1 H); 4,35 (d, 1 H, J = 6 Hz); 3,86 (s, 3H); 3,40 - 3,30 (m, 3H); 3,15 (dt, 1H, J_a = 9 Hz, J_b = 3 Hz); 3,09 - 2,97 (m, 2H); 2,47 (dt, 1H, J_b = 9 Hz, J_a = 3 Hz); 2,10 (dd, 1 H, J_a = 12 Hz, J_b = 3 Hz); 1,87 (d (sistema AB), 1 H); 1,67 (d, (sistema AB), 1H); 1,50 (s, 3H); 1,07 (m, 1H); 0,83 (m, 1H); 0,74 (m, 1H); 0,51 - 0,43 (m, 2H). ESIMS: m/z 486 (M + H⁺, 100).

23, R = Ph: (1'S, 5α, 6R, 7R, 14α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7β-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU129)

Se siguió el procedimiento general E o F mediante el uso de 161 mg de **21** para producir 56 mg de **23** en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,30 - 7,18 (m, 5H); 6,59 (sistema AB, 2H); 6,31 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,51 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,02 (s, 1 H); 4,66 (s, 1 H); 4,45 (d, 1 H, J = 5,1 Hz); 3,50 - 3,40 (m, 3H); 3,38 - 3,32 (m, 1 H); 3,20 (dt, 1 H, J_a = 10,5 Hz, J_b = 7,3 Hz); 3,16 - 3,04 (m, 2H); 2,53 (dt, 1 H, J_a = 11,0 Hz, J_b = 3,9 Hz); 2,16 (sistema AB, 2H); 2,11 (dd, 1H); 1,28 (s, 3H); 1,21 - 1,13 (m, 1H); 0,92 - 0,84 (m, 1H); 0,84 - 77 (m, 1 H); 0,57 (m, 2H). ESIMS: m/z 486 (M + H⁺, 100).

Mediante un procedimiento similar se prepararon los siguientes ligandos:

55

22, R = o-tolilo: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(2-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10111)

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,65 (d, 1H, J = 5,5 Hz); 7,25 - 7,15 (m, 3H); 6,67 - 6,47 (sistema AB, 2H); 5,80 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,26 (s, 1 H), 5,08 (s, 1 H); 4,23 (d, 1 H, J = 4,8 Hz); 3,94 (s, 3H); 3,43 - 3,33 (m, 3H); 3,12 (m, 1 H); 3,03 - 2,83 (m, 1 H); 2,52 (dt, 1H, J_b = 10,3 Hz, J_a = 4,1 Hz); 2,27 (s, 3H); 2,16 - 2,04 (d a, 1 H); 1,95 (d, 1 H, J = 10,2 Hz); 1,61 (s, 3H); 1,23 (d, 1 H, J = 10,2 Hz); 1,07 (m, 1 H); 0,82 (m, 1 H); 0,72 (m, 1 H); 0,49 - 0,37 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

23, R = o-tolilo (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(2-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10121)

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,16 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 7,08 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 6,59 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 6,54 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 6,29 (d, 1 H, J = 6,5 Hz); 5,49 (s, 1 H J = 6,8 Hz); 5,02 (s, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 4,45 (d a, 1 H); 3,47 (s, 3H); 3,46 - 3,31 (m, 2H); 3,32 - 3,06 (m, 3H); 2,52 (dt, 1H, J_a = 13,8 Hz, J_b = 3,8 Hz); 2,30 (s, 3H); 2,14 (s, 2H); 2,10 - 2,06 (m, 1 H); 1,24 (s, 3H); 1,18 (m, 1 H); 0,89 - 0,78 (m, 2H); 0,51 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

22, R = m-tolilo: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10112)

15 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,45 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 7,18 - 7,13 (m, 3H); 6,64 - 6,57 (sistema AB, 2H); 6,33 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,54 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,35 (s, 1 H), 5,11 (s, 1 H); 4,52 (d, 1 H, J = 5,1 Hz); 3,72 (s, 3H); 3,51 - 3,32 (m, 3H); 3,29 - 3,20 (dt, 1H, J_b = 9,8 Hz, J_a = 3,1 Hz); 3,17 - 3,09 (m, 2H); 2,59 (dt, 1H, J_b = 10,3 Hz, J_a = 4,1 Hz); 2,45 (d, 1 H, J = 11,1 Hz); 2,39 (s, 3H); 2,22 (d, 1 H, J = 11,1 Hz); 2,11 (d a, 1 H); 1,23 (m, 1 H); 1,11 (s, 3H); 0,92 - 0,85 (m, 2H); 0,57 (m, 1 H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

23, R = m-tolilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10113)

25 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,17 - 7,06 (m, 3H); 6,59 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 6,54 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 6,31 (d, 1 H, J = 6,9 Hz); 5,50 (d, 1 H, J = 6,6 Hz); 5,02 (s, 1 H J = 6,8 Hz); 4,64 (s, 1 H); 4,44 (d a, 1 H); 3,45 (s, 3H); 3,46 - 3,31 (m, 2H); 3,23 - 3,05 (m, 3H); 2,52 (dt, 1H, J_a = 11,7 Hz, J_b = 4,4 Hz); 2,32 (s, 3H); 2,11 (m, 2H); 1,25 (s, 3H); 1,18 (m, 1 H); 0,93 - 0,77 (m, 2H); 0,53 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

22, R = p-tolilo: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10117)

30 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,25 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 7,12 (d, 1 H, J = 5,7 Hz); 6,59 (sistema AB, 2H); 6,23 (d, 1 H, J = 6,6 Hz); 5,62 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 5,21 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H); 4,34 (d, 1 H, J = 4,8 Hz); 3,87 (s, 3H); 3,40 - 3,32 (m, 3H); 3,14 (dt, J_a = 9,9 Hz, J_b = 1,8 Hz); 3,12 - 2,99 (m, 2H); 2,48 (dt, 1H, J_b = 3,9 Hz, J_a = 10,8 Hz); 2,30 (s, 3H); 2,10 (dd, J_a = 10,8 Hz, J_b = 2,4 Hz); 1,87 (d, sistema AB, 1H); 1,64 (d, sistema AB, 1H); 1,50 (s, 3H); 1,07 (m, 1H); 0,83 (m, 1H); 0,74 (m, 1H); 0,52 - 0,40 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

23, R = p-tolilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-metilfenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10099)

35 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,16 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 7,08 (d, 2H, J = 6,0 Hz); 6,59 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 6,54 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 6,29 (d, 1 H, J = 6,5 Hz); 5,49 (s, 1 H J = 6,8 Hz); 5,02 (s, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 4,45 (d a, 1 H); 3,47 (s, 3H); 3,46 - 3,31 (m, 2H); 3,32 - 3,06 (m, 3H); 2,52 (dt, 1H, J_a = 13,8 Hz, J_b = 3,8 Hz); 2,30 (s, 3H); 2,14 (s, 2H); 2,10 - 2,06 (m, 1H); 1,24 (s, 3H); 1,18 (m, 1H); 0,89 - 0,78 (m, 2H); 0,51 (m, 2H). ESIMS: m/z 500 (M + H⁺, 100).

22, R = p-fluorofenilo: (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-fluorofenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10120)

45 RMN ¹H (maleato) (400 MHz, CDCl₃) δ 0,40 - 0,49 (2H, m), 0,72 - 0,84 (2H, m), 1,00 - 1,12 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,61 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,88 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,08 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 2,46 (1 H, td, J = 14,1,4,9 Hz), 2,93 - 3,15 (3H, m), 3,85 (3H, s), 4,29 (1H, s), 5,20 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,24 (2H, s), 6,54 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 - 7,05 (2H, m), 7,36 - 7,38 (2H, m).

23, R = p-fluorofenilo: (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-fluorofenil)-1'-(4,5-epoksi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoksi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU10118)

50 RMN ¹H (maleato) (CD₃OD) δ 7,31 - 7,27 (m, 2H); 7,01 - 6,96 (m, 2H); 6,59 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 6,55 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 6,31 (d, 1 H, J = 6,7 Hz); 5,53 (d, 1 H, J = 6,9 Hz); 5,00 (s, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 4,45 (d, 1 H, J = 5,1 Hz); 3,48 - 3,28 (m, 5H); 3,24 (dt, 2H, J_a = 10,2 Hz, J_b = 3,3 Hz); 3,11 (d, (d, 1 H, J = 5,4 Hz); 3,07 (t, J = 5,4 Hz); 2,53 (dt, 1 H, J_a = 10,5 Hz, J_b = 3,9 Hz); 2,21 (d, 1 H, J = 9,9 Hz); 2,12 - 2,06 (m, 2H); 1,29 (s, 3H); 1,17 (m, 1H); 0,93 - 0,78 (m, 2H); 0,53 (m, 2H). ESIMS: m/z 504 (M + H⁺, 100).

22, R = 4-PrSph (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14a)-1'-(4-propiltiofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (BU11020)

5 RMN ¹H (maleato) (400 MHz, CDCl₃) δ 0,38 - 0,51 (2H, m), 0,70 - 0,89 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03 - 1,12 (1 H, m), 1,44 - 1,51 (4H, m), 1,59 - 1,64 (3H, m), 1,87 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 2,10 (1H, dd, J = 14,8, 3,7 Hz), 2,47 (1H, td, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,98 - 3,18 (3H, m), 3,32 - 3,40 (3H, m), 3,85 (3H, s), 4,34 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 4,68 (1 H, s), 5,21 (1 H, s), 5,60 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,20 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 6,26 (2H, s), 6,56 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 - 7,30 (4H, m).

N-Ciclopropilcarbonil-7a-formil-7 β -metil-6,14-endo-etantetrahidronortebamo (24).

10 El aldehído **17b** (500 mg) se disolvió en 15 ml de EtOH. En esta solución se añadieron 30 mg de Pd al 10 % sobre carbono. La mezcla se agitó en un hidrogenador Parr bajo 100 psi de H₂ durante 12 h. La mezcla se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida para producir 510 mg de **24** en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,69 (2s, 1 H); 6,77 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 6,61 (d, 1 H, J = 6,1 Hz); 4,91 (d, 0,47H, J = 4,9 Hz); 4,83 (2s, 1 H); 4,52 (dd, 0,53H, J = 10,6 Hz); 4,35 (d, 0,53H, J = 5,2 Hz); 4,08 - 4,03 (m, 1 H); 3,90 (s, 3H); 3,46 (2s, 3H); 3,39 - 3,30 (m, 0,47H); 3,08 - 2,95 (m, 1H); 2,90 - 2,69 (m, 2H); 2,41 (m, 1H); 2,28 (dt, 0,47H); 2,17 (dt, 0,53H); 1,70 - 1,60 (m, 4H); 1,31 (s, 3H); 1,19 - 1,1 (m, 1 H); 1,01 (m, 2H); 0,77 (m, 2H). ESIMS: m/z 438 (M + H⁺, 100).

N-Ciclopropilcarbonil-6,14-endo-etan-7 β -metil-nomepentol (25).

Se siguió el procedimiento general **B** mediante el uso de 515 mg de **24** para producir 336 mg de **25** en forma de unos cristales de color blanco:

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,36 - 7,23 (m, 5H); 6,78 - 6,75 (2d, 1 H); 6,61 - 6,58 (2d, 1 H); 5,06 (d, 0,55H, J = 2,0 Hz); 4,99 (d, 0,45H, J = 2,0 Hz); 4,91 - 4,87 (m, 1 H); 4,51 - 4,46 (dd, 0,55H, J_a = 4,1 Hz, J_b = 10,3 Hz); 4,35 - 4,34 (d, 0,55H, J = 5,1 Hz); 4,03 - 3,98 (d, 0,45H, J_a = 3,7 Hz, J_b = 10,2 Hz); 3,92 - 3,914 (2s, 3H); 3,53 (s, 1,65H); 3,48 (s, 1,35H); 3,38 - 3,30 (dt, 0,55H, J_a = 2,9 Hz, J_b = 6,5 Hz); 3,11 - 3,04 (dd, 0,55H, J_a = 5,2 Hz, J_b = 13,8 Hz); 3,02 - 2,96 (dd, 0,45H, J_a = 5,2 Hz, J_b = 13,9 Hz); 2,92 - 2,88 (d, 0,55H, J = 13,8 Hz); 2,49 - 2,44 (m, 1 H); 2,36 - 2,29 (dt, 0,45 Hz, J_a = 4,2 Hz, J_b = 9,7 Hz); 2,25 - 2,17 (dt, 0,55 Hz, J_a = 4,5 Hz, J_b = 9,9 Hz); 2,03 - 1,90 (m, 2H); 1,86 - 1,80 (m, 0,55 Hz); 1,76 - 1,51 (m, 5,45H); 1,10 - 0,69 (m, 7H). ESIMS: m/z 516 (M + H⁺, 100).

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3,6-dimetoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol (28: R = Ph).

30 Se siguieron los procedimientos generales C y D mediante el uso de 473 mg de **25** para producir un residuo claro después de la extracción. La cristalización en CH₂Cl₂ / Et₂O dio 133 mg de **28** en forma de unos cristales de color blanco

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (m, 2H); 7,34 - 7,30 (m, 2H); 7,27 - 7,24 (m, 1 H); 6,73 (d, 1 H, J = 6,3 Hz); 6,57 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 5,76 (s, 1 H); 5,03 (s, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 3,91 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,01 - 2,94 (m, 2H); 2,57 (d, 1H, J = 5,1 Hz); 2,29 (dd, 1H, J_a = 5,1 Hz, J_b = 13,8 Hz); 2,24 - 2,20 (m, 3H); 1,95 (dd, 1H, J_a = 3 Hz, J_b = 10,8 Hz); 1,90 - 1,77 (m, 2H); 1,60 - 1,52 (m, 2H); 1,40 - 1,28 (m, 4H); 0,95 (m, 1 H); 0,68 (m, 1 H); 0,51 - 0,39 (m, 2H); 0,08 - 0,01 (m, 2H). ESIMS: m/z 502 (M + H⁺, 100).

(1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (29: R = Ph) (BU10122).

Se siguió el procedimiento general E o F mediante el uso de **27** para producir **29** en forma de un sólido de color blanco:

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,47 - 0,53 (2H, m), 0,77 - 0,89 (3H, m), 0,92 (3H, s), 1,12 - 1,20 (1H, m), 1,62 - 1,70 (1H, m), 1,79 - 1,90 (2H, m), 2,00 (1H, dd, J = 12,6, 4,2 Hz), 2,15 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,50 (1H, td, J = 13,8, 5,6 Hz), 2,67 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 19,4, 7,0 Hz), 3,00 - 3,12 (2H, m), 3,22 - 3,39 (3H, m), 3,47 (3H, s), 4,00 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,02 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 - 7,25 (1H, m), 7,27 - 7,31 (2H, m), 7,36 - 7,38 (2H, m). EMAR: calculado para [C₃₁H₃₆N₁O₄]⁺ ([M + H]⁺) 488,2796, encontrado 488,2949.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14a)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = Ph) (BU10119).

Se siguió el procedimiento general E o F mediante el uso de 133 mg de **28** para producir 75 mg de **30** en forma de un sólido de color blanco:

50 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,55 (d, 2H); 7,38 - 7,34 (m, 2H); 7,31 - 7,27 (m, 1 H); 6,77 (d, 1 H, J = 6,0 Hz); 6,67 (d, 1H, J = 6,0 Hz); 5,11 (s, 2H); 3,93 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 3,27 - 3,18 (m, 2H); 3,6 - 2,91 (m, 3H); 2,41 (dt, 1H, J_a = 10,5 Hz, J_b = 4,2 Hz); 1,95 - 1,90 (m, 1 H); 1,77 (dd, 1H, J_a = 10,2 Hz, J_b = 3,3 Hz); 1,66 - 1,58 (m, 1H); 1,38 (s, 3H); 1,05 - 1,01 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,72 (m, 1 H); 0,4 - 0,34 (m, 2H). ESIMS: m/z 488 (M + H⁺, 100).

Mediante un procedimiento similar se prepararon los siguientes compuestos:

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14a)-1'-(2-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = 2-MePh) (BU12004)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (-0,02) - 0,07 (2H, m), 0,38 - 0,48 (2H, m), 0,62 - 0,71 (1 H, m), 0,83 - 0,95 (1 H, m), 1,25 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 1,33 - 1,43 (4H, m), 1,56 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 1,83 - 1,87 (2H, m), 1,99 (1H, dd, J = 14,3, 3,9 Hz), 2,18 - 2,31 (5H, m), 2,47 (3H, s), 2,57 - 2,61 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 6,5 Hz), 2,94 (1H, d, J = 18,1 Hz), 3,61 (3H, s), 4,83 (1 H, s a), 5,04 (1 H, s), 5,47 (1 H, s), 5,49 (1 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,13 (1 H, dd, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,17 (1 H, td, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,22 (1 H, td, J = 7,4, 1,5 Hz), 7,69 (1 H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 3,8, 4,3, 9,6, 17, 7, 18,3, 21,8, 23,1, 28,9, 33,6, 35,9, 38,6, 43,8, 44,5, 46,2, 53,5, 53,7, 59,3, 60,3, 73,8, 82,6, 94,8, 116,8, 119,9, 125,7, 127,4, 128,4, 130,6, 130,8, 133,4, 136,1, 137,7, 139,7, 145,4. EMAR: calculado para [C₃₂H₄₀N₁O₄]⁺ ([M + H]⁺) 502,2952, encontrado 502,3045.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = 3-MePh) (BU12005)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 - 0,08 (2H, m), 0,39 - 0,50 (2H, m), 0,64 - 0,74 (1H, m), 0,86 - 0,96 (1H, m), 1,26 - 1,35 (4H, m), 1,54 - 1,58 (2H, m), 1,76 - 1,87 (2H, m), 1,96 (1 H, dd, J = 14,3, 4,9 Hz), 2,19 - 2,30 (5H, m), 2,36 (3H, s), 2,54 - 2,62 (1 H, m), 2,95 (1 H, d, J = 19,7 Hz), 2,99 (1 H, d, J = 6,9 Hz), 3,61 (3H, s), 4,75 (1 H, s a), 5,00 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,18 - 7,23 (2H, m), 7,29 (1H, s). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 3,8, 4,4, 9,6, 17,2, 18,2, 21,9, 23,1,29,7, 33,7, 35,9, 39,8, 43,4, 43,9, 46,2, 53,4, 59,3, 60,3, 80,4, 82,4, 94,8, 116,8, 120,0, 127,5, 127,6, 128,4, 128,5, 131,0, 133,4, 137,2, 137,7, 141,2, 145,4. EMAR: calculado para [C₃₂H₄₀N₁O₄]⁺ ([M + H]⁺) 502,2952, encontrado 502,3086.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14a)-1'-(4-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = 4-MePh) (BU12006)

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 - 0,07 (2H, m), 0,41 - 0,50 (2H, m), 0,64 - 0,72 (1H, m), 0,86 - 0,94 (1H, m), 1,25 - 1,32 (4H, m), 1,50 - 1,55 (2H, m), 1,76 - 1,84 (2H, m), 1,95 (1 H, dd, J = 14,0, 4,0 Hz), 2,18 - 2,28 (5H, m), 2,34 (3H, s), 2,55 - 2,61 (1 H, m), 2,94 (1H, d, J = 18,5 Hz), 2,98 (1H, d, J = 6,5 Hz), 3,60 (3H, s), 4,97 (1H, s), 5,01 (1H, s), 5,47 (1 H, s a), 5,85 (1 H, s), 6,50 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 3,4, 4,0, 9,2, 16,8, 17,8, 21,0, 22,6, 23,8, 29,3, 33,3, 35,5, 39,4, 43,0, 43,5, 45,7, 53,0, 58,9, 60,0, 79,9, 81,9, 94,2, 116,5, 119,5, 127,8, 128,0, 129,9, 132,9, 136,8, 137,5, 137,7, 145,0. EMAR: calculado para [C₃₂H₄₀N₁O₄]⁺ ([M + H]⁺) 502,2952, encontrado 502,3104; calculado para [C₃₂H₃₉N₁O₄Na]⁺ ([M + Na]⁺) 524,2777, encontrado 524,2812.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-fluorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = 4-FPh) (BU12007)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 - 0,08 (2H, m), 0,40 - 0,50 (2H, m), 0,64 - 0,72 (1H, m), 0,87 - 0,97 (1H, m), 1,23 - 1,29 (4H, m), 1,46 (1H, d, J = 14,5 Hz), 1,51 - 1,58 (1H, m), 1,73 - 1,85 (2H, m), 1,95 (1H, dd, J = 14,0, 4,0 Hz), 2,19 - 2,28 (5H, m), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 18,5 Hz), 2,99 (1H, d, J = 6,5 Hz), 3,59 (3H, s), 4,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,03 (1H, s), 6,00 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 8,5 Hz) 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,42 (2H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 3,4, 4,0, 9,1, 16,7, 17,7, 22,6, 29,3, 33,3, 35,4, 39,4, 42,9, 43,5, 45,6, 58,8, 59,9, 79,4, 81,9, 93,9, 114,0, 114,2, 116,62, 119,5, 127,6, 131,3, 131,4, 132,8, 137,6, 145,0, 161,1, 163,0. EMAR: calculado para [C₃₁H₃₇N₁O₄F]⁺ ([M + H]⁺) 506,2701, encontrado 506,2682.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-tiofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol(30: R = 3-tiofenil-) (BU12015)

40 Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,04 - 0,06 (2H, m), 0,44 - 0,49 (2H, m), 0,69 - 0,73 (1 H, m), 0,88 - 0,93 (1H, m), 1,18 - 1,21 (1H, m), 1,30 (3H, s), 1,49 - 1,56 (2H, m), 1,71 - 1,83 (2H, m), 2,08 (1 H, dd, J = 14,20 Hz & J = 4,04 Hz), 2,16 - 2,30 (5H, m), 2,58 (1 H, d, J = 6,72 Hz), 2,93 (1 H, d, J = 18,40 Hz), 2,98 (1 H, d, J = 6,36 Hz), 3,60 (3H, s), 4,68 (1 H, d a), 4,98 (1 H, s), 5,14 (1 H, s), 5,64 (1 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 7,17 - 7,19 (1 H, m), 7,22 - 7,25 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,28, 4,09, 9,21, 16,89, 17,81,22,66, 29,34, 33,35, 35,54, 40,09, 42,97, 43,56, 45,72, 53,03, 58,79, 59,92, 76,62, 81,78, 94,21, 116,38, 119,58, 123,55, 123,96, 128,06, 128,81, 132,90, 137,26, 142,54, 145,11. EMAR. m/z para (C₂₉H₃₅NO₄SNa) [MNa]⁺, calculado- 516,2184, encontrado- 516,2212. Anal. (C₂₉H₃₅NO₄S-HCl) C, H, N.

(1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metil-2-tiofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = (3-metil-2-tiofenilo) (BU12016)

55 Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,02 - 0,04 (2H, m), 0,41 - 0,46 (2H, m), 0,66 - 0,72 (1 H, m), 0,87 - 0,97 (1 H, m), 1,24 - 1,28 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,55 - 1,61 (1 H, m), 1,77 - 1,85 (2H, m), 2,11 (1 H, dd, J = 14,20 Hz & J = 4,04 Hz), 2,21 - 2,29 (8H, m), 2,59 (1 H, m), 2,92 - 2,96 (2H, m), 3,58 (3H, s), 4,80 (1 H, d a), 5,01 (1 H, s), 5,45 (2H, s), 6,51 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 5,12 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 5,12 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,38, 3,93, 9,18, 15,67, 17,09, 17,94, 22,68, 29,01, 33,33, 35,50, 39,27, 43,43, 44,10,

45,87, 53,08, 58,90, 59,91, 73,50, 81,90, 94,22, 116,40, 119,57, 124,09, 127,99, 128,75, 132,87, 134,55, 137,29, 138,41, 144,92. EMAR. m/z para (C₃₀H₃₈NO₄S) [MH]⁺, calculado- 508,2521, encontrado- 508,2571. Anal. (C₃₀H₃₇NO₄S-HCl) C, H, N.

5 **(1'R, 5α, 6R, 7R, 14a)-1'-(5-cloro-2-tiofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7β-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = (5-cloro-2-tiofenilo) (BU12018)**

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06 - 0,07 (2H, m), 0,46 - 0,50 (2H, m), 0,73 - 0,75 (1 H, m), 0,87 - 0,94 (1H, m), 1,14 - 1,19 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,44 - 1,52 (2H, m), 1,65 - 1,68 (1 H, m), 1,77 - 1,80 (1 H, m), 2,23 - 2,28 (6H, m), 2,61 (1 H, d, J = 7,08 Hz), 2,93 (1 H, d, J = 18,40 Hz), 2,98 (1 H, d, J = 6,36 Hz), 3,57 (3H, s), 4,63 (1 H, d a), 4,96 (1 H, s), 5,16 (1 H, s), 5,87 (1 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 3,80 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 3,80 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,39, 3,98, 9,25, 16,80, 17,69, 22,85, 29,27, 33,38, 35,58, 40,39, 42,99, 43,45, 45,73, 53,05, 58,82, 59,94, 77,58, 81,67, 94,04, 116,44, 119,67, 124,82, 125,23, 128,05, 129,14, 132,76, 137,25, 144,32, 144,87. EMAR. m/z para (C₂₉H₃₄NO₄SCINa) [MNa]⁺, calculado- 550,1795, encontrado- 550,1823. Anal. (C₂₉H₃₄NO₄SCI-HCl) C, H, N.

15 **(1'R, 5α, 6R, 7R, 14a)-1'-(2-tiofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7β-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = (2-tiofenilo) (BU12025)**

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,05 - 0,06 (2H, m), 0,42 - 0,51 (2H, m), 0,70 - 0,75 (1 H, m), 0,86 - 0,95 (1H, m), 1,17 - 1,21 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,47 - 1,52 (1H, m), 1,71 - 1,84 (2H, m), 2,18 - 2,31 (6H, m), 2,59 (1H, d, J = 6,72 Hz), 2,93 (1H, d, J = 18,40 Hz), 2,99 (1 H, d, J = 6,36 Hz), 3,59 (3H, s), 4,68 (1 H, d a), 4,98 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 6,52 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,95 - 6,98 (1 H, m), 7,03 - 7,04 (1 H, m), 7,24 - 7,26 (1 H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,34, 4,04, 9,23, 16,77, 17,77, 22,70, 29,28, 33,38, 35,59, 40,39, 43,10, 43,51, 45,74, 53,05, 58,79, 59,92, 76,62, 81,75, 94,15, 116,40, 119,62, 124,66, 125,71, 126,22, 128,08, 132,86, 137,25, 144,90, 145,27. EMAR. m/z para (C₂₉H₃₅NO₄SNa) [MNa]⁺, calculado- 516,2184, encontrado- 519,2155. Anal. (C₂₉H₃₅NO₄S-HCl-1,4H₂O) C, H, N.

25 **(1'R, 5α, 6R, 7R, 14a)-1'-(4-metoxifenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7β-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (30: R = (4-metoxifenilo) (BU12027)**

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,02 - 0,05 (2H, m), 0,42 - 0,47 (2H, m), 0,64 - 0,67 (1 H, m), 0,91 - 0,94 (1 H, m), 1,23 - 1,29 (4H, m), 1,48 (1 H, d, J = 14,10 Hz), 1,51 - 1,53 (1 H, m), 1,78 - 1,82 (2H, m), 1,91 - 1,94 (1H, m), 2,20 - 2,30 (5H, m), 2,56 (1H, d, J = 5,88 Hz), 2,93 - 2,99 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,98 - 5,01 (2H, m), 5,77 (1 H, s), 6,50 (1 H, d, J = 8,00 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 8,00),), 6,84 (2H, d, J = 8,68);), 7,34 (2H, d, J = 8,68); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,42, 4,02, 9,18, 16,72, 17,78, 22,60, 29,28, 33,29, 35,47, 39,42, 43,09, 43,46, 45,71, 53,06, 55,20, 58,86, 59,96, 79,55, 81,89, 94,27, 112,70, 116,40, 119,54, 127,94, 130,91, 132,92, 137,33, 144,91, 158,76. EMAR. m/z para (C₃₂H₃₉NO₅Na) [MNa]⁺, calculado- 540,2726, encontrado- 540,2731.

35 **(1'R, 5α, 6R, 7R, 14a)-1'-(4-metoxifenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3,6-dimetoxi-7a-metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol (28: R = (4-metoxifenilo)**

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,01 - 0,05 (2H, m), 0,42 - 0,47 (2H, m), 0,66 - 0,69 (1 H, m), 0,91 - 0,94 (1 H, m), 1,23 - 1,29 (4H, m), 1,47 (1 H, d, J = 14,10 Hz), 1,53 (1 H, d, J = 9,88 Hz), 1,79 - 1,85 (2H, m), 1,91 (1 H, dd, J = 14,20 Hz & J = 3,88 Hz), 2,20 - 2,30 (5H, m), 2,56 (1 H, d, J = 5,88 Hz), 2,93 (1 H, d, J = 19,44 Hz), 2,97 (1 H, d, J = 7,08 Hz), 3,62 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,95 (1H, s), 4,96 (1H, s), 5,75 (1H, s), 6,56 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 8,08),), 6,84 (2H, d, J = 8,68);), 7,35 (2H, d, J = 8,68); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,41, 4,05, 9,18, 16,71, 17,80, 22,53, 29,37, 33,38, 35,38, 39,43, 43,02, 43,46, 45,38, 53,09, 55,21, 56,88, 58,84, 59,98, 79,57, 81,80, 93,74, 112,67, 114,14, 119,13, 128,51, 130,92, 133,08, 133,24, 141,75, 146,38, 158,72. EMAR. m/z para (C₃₃H₄₁NO₅Na) [MNa]⁺, calculado- 554,2882, encontrado-554,2916.

Ensayos de unión al receptor y a [³⁵S]GTPγS

Cultivo celular: se cultivaron células de glioma C6 que expresan de forma estable el MOR (C6 μ) o el DOR (C6δ) de rata en medio de eagle modificado por Dulbecco DMEM) complementado con un 10 % de suero bovino fetal (FBS), 90 unidades/ml de penicilina, 90 μg/ml de estreptomocina, y 0,5 mg/ml de geneticina. De forma similar se mantuvieron células de ovario de hámster chino que expresan de forma estable el receptor KOR (CHOK) humano o NOP humano CHO-NOP, excepto porque se usó medio DMEM-F12. Todas las células se cultivaron bajo un 5 % de CO₂ a 37 °C. **Preparación de las membranas celulares:** las células se lavaron tres veces con PBS y se desprendieron de las placas mediante el uso de tampón de recogida (HEPES 20 mM, a pH 7,4, NaCl 150 mM y EDTA 0,68 mM). Después de una centrifugación a 200 x g durante 3 min, el sedimento celular se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4 y se homogenizó con un Tissue Tearor (Biospec Products, Inc). El homogeneizado se sedimentó a 20.000 x g durante 20 min a 4 °C y el sedimento se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4 y se volvió a homogeneizar. El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4 y se congeló en alícuotas a -80 °C. La concentración de proteínas se determinó mediante el uso del ensayo de proteínas BCA.

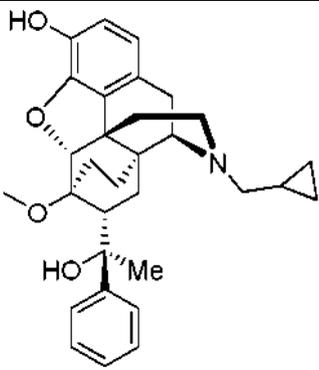
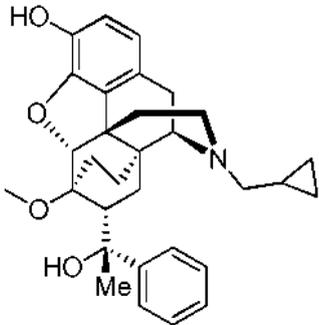
Ensayos de unión al ligando: según Alt et al., 2002. Se incubaron membranas (20 μg) en Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4 con [³H]diprenorfina o [³H]nociceptina en ausencia o en presencia de concentraciones variables de los compuestos

de ensayo durante 60 min en un baño de agua en agitación a 25 °C. La unión no específica se midió mediante el uso de naloxona 10 µM (MOR, DOR, KOR) o de N/OFQ (NOP). Las muestras se filtraron a través de mallas de filtro de fibra de vidrio GF/C montadas sobre un cosechador celular Brandel y se aclararon cuatro veces con tampón Tris-HCl 50 mM a 4 °C, a pH 7,4. Las mallas de filtro se secaron, y se añadieron 0,1 ml de cóctel de centelleo EcoLume a cada área de la muestra para empapar el filtro. Cada malla de filtro se termoselló en una bolsa, se contó con un contador de centelleo líquido y de luminiscencia Wallac 1450 MicroBeta. Los valores de la CI50 para los compuestos de ensayo se determinaron a partir de las curvas de concentración-efecto y se convirtieron en valores de K_i mediante el uso de GraphPad Prism.

Ensayos de unión a [35 S]GTP γ S: como se ha descrito previamente (Traynor y Nahorski, 1995), se incubaron membranas (20 µg) procedentes de células que expresan los receptores MOR, DOR, KOR o NOP en Tris-HCl 20 mM, a pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, ditiotreitól 2,2 mM (recién preparado), GDP 30 µM, [35 S]GTP γ S 0,1 nM, con o sin 10 µM del compuesto de ensayo o 10 µM del patrón (DAMGO, SNC80, U50488H o N/OFQ, según sea apropiado) o H₂O durante 60 min a 25 °C. Las muestras se filtraron a través de mallas de filtro de fibra de vidrio GF/C montadas sobre un cosechador celular Brandel y se aclararon cuatro veces con Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo, a pH 7,4 que contiene MgCl₂ 5 mM y NaCl 100 mM. Las mallas de filtro se procesaron según se ha descrito para el anterior ensayo de unión al ligando.

Ensayo de retirada de la cola de ratón en agua caliente. Para todos los datos de retirada de la cola se usó un mínimo de cinco ratones en cada grupo. Cada ratón se coloca en una restricción cilíndrica (aparato Harvard, South Natick, MA, Estados Unidos) con la cola totalmente expuesta. Se sumerge aproximadamente un tercio de la cola en agua a 48 °C y se mide la latencia hasta la retirada de la cola (Janssen y col., 1963). La baja temperatura es para asegurar la identificación de los compuestos con agonismo en delta o en kappa. Los patrones, los compuestos de ensayo o el vehículo (habitualmente agua estéril) van a ser administrados por vía i.p. y se miden las latencias hasta la retirada de la cola 25 min después. Para los estudios antagonistas, los compuestos se administran 30 min antes de la primera dosis del agonista. Las latencias en el momento inicial de los ratones a los que se les ha inyectado vehículo son típicamente de 2 - 4 s. Se usa un corte en la latencia de 20 s para evitar lesiones en la cola. Los ratones que no responden en este tiempo se retiran y se les asigna una puntuación de 20 s.

Afinidades de unión (K_i /nM) a receptores opioides y NOP

		Mu	Kappa	Delta	NOP
7a, R = Ph - BU127		0,71	0,49	1,91	43,2
15a, R = Ph - BU147					

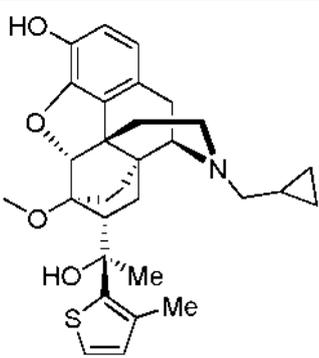
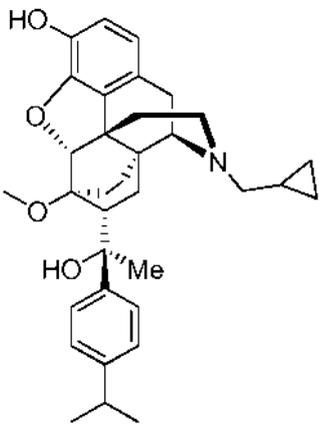
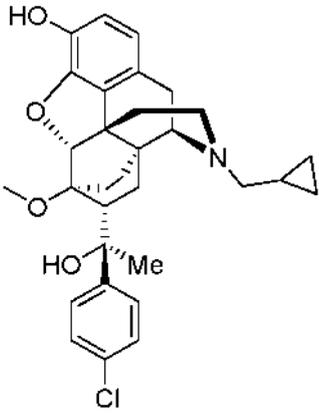
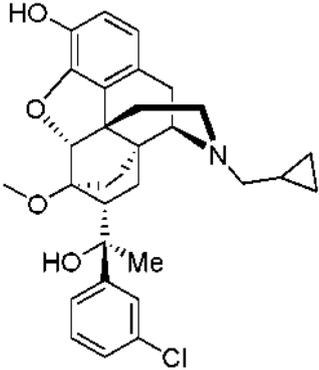
(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
13a, R = Ph - BU126		1,25	4,40	2,55	
10a, R = Ph - BU106					
22, R = Ph - BU128		0,08	0,08	0,48	97
23, R = Ph - BU129		0,60	3,02	1,08	

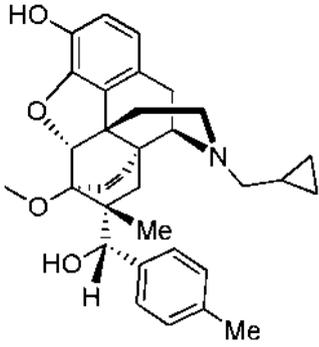
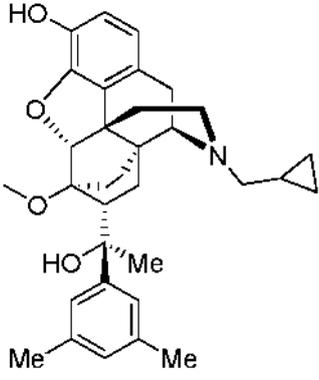
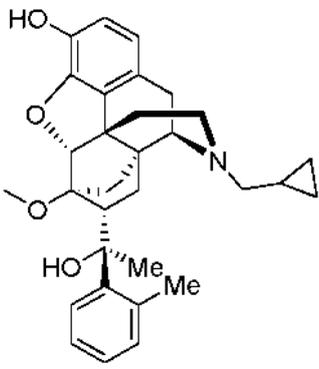
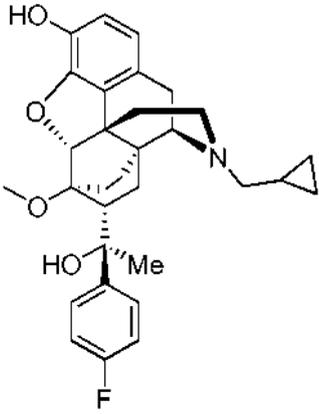
(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
13b, R = Ph - BU125		4,03	3,84	3,21	
7a, R = 2-tienilo - BU08026		0,60			34,5
7a, R = 4-t-BuPh - BU08024					
7a, R = m-tolilo - BU10092					

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
BU10093					
7a, R = 4-i-PrPh - BU10096					
7a, R = 4-ClPh - BU10097					
7a, R = 3-ClPh - BU10098					

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
23, R = 4-MePh - BU10099					
7a, R = 3,5-diMePh - BU10100		0,28	0,10		
7a, 2-MePh - BU10101		0,19	0,16		
7a, 4-FPh - BU10102					

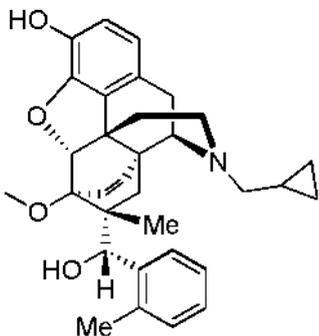
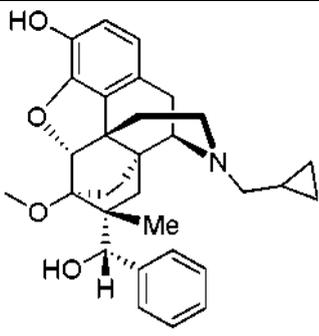
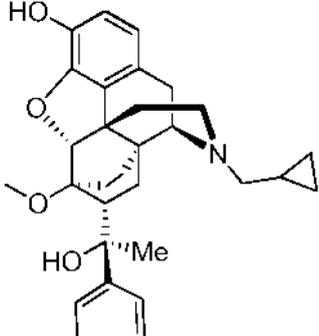
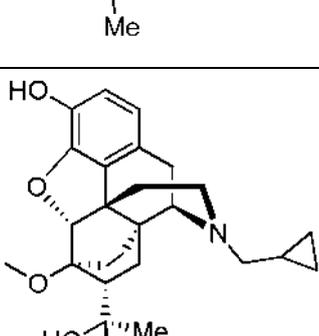
(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
7a, 3-FPh - BU10103					
22, R = 2-MePh - BU10111					
22, R = 3-MePh - BU10112		0,17	0,04	0,40	79
23, R = 3-MePh - BU10113					

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
22, R = 4-MePh - BU10117					
23, R = 4-FPh - BU10118					
30, R = Ph - BU10119		0,10	0,04	0,25	80
22, R = 4-FPh - BU10120		0,16	0,05	0,47	34

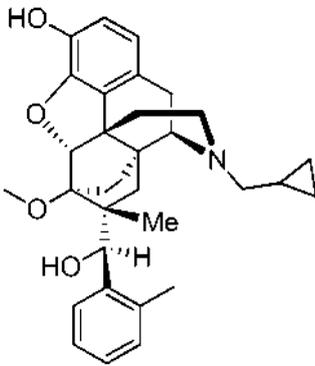
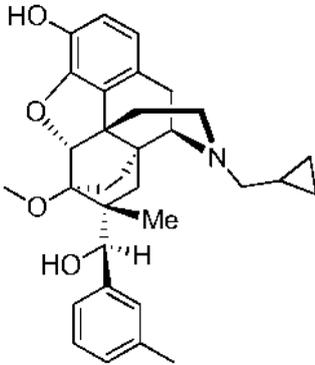
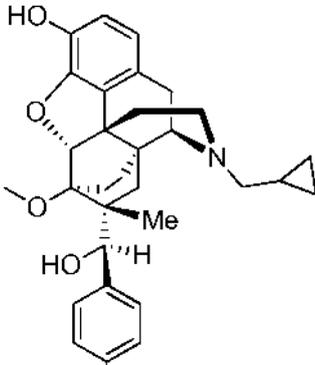
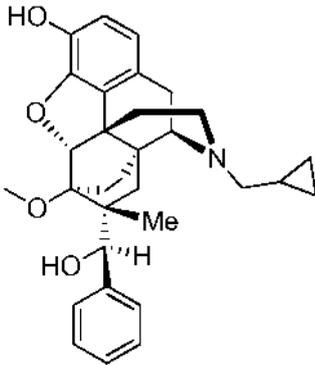
(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
23, R = 2-MePh - BU10121					
29, R = Ph - BU10122					
7a, R = 4-MePh - BU10135					
7a, (3-Cl)-2-tiofenilo BU10136					

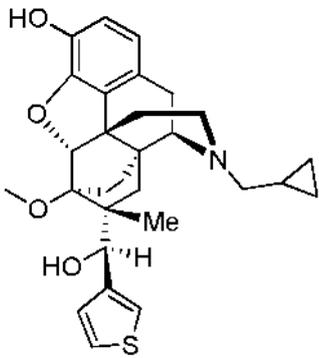
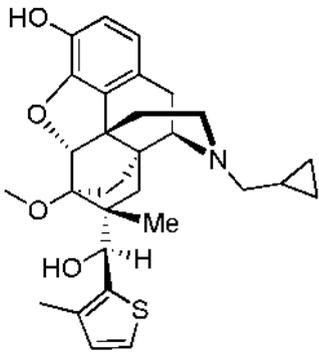
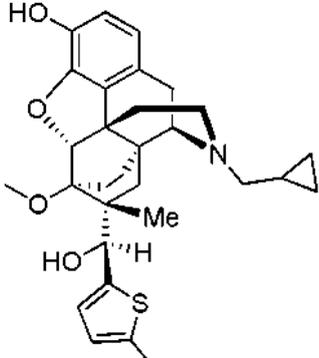
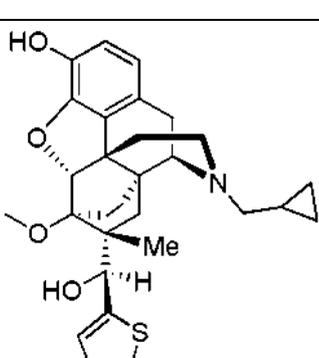
(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
7a, R = 3-tiofenilo - BU11001					
15a, R = 2-piridilo - BU11005					
15a, R = 4-piridilo - BU11006					
22, R = 4-PrSPh - BU11020					

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
30, R = 2-MePh - BU12004	 <p>The structure shows a complex polycyclic system with a central ring system. A 2-methylphenyl group is attached to the central ring. The molecule also features a hydroxyl group, a methoxy group, and a nitrogen atom connected to a cyclopropyl ring.</p>				
30,3-MePh - BU12005	 <p>The structure is similar to the previous one, but with a 3-methylphenyl group attached to the central ring.</p>				
30,4-MePh - BU12006	 <p>The structure is similar to the previous ones, but with a 4-methylphenyl group attached to the central ring.</p>				
30, 4-FPh - BU12007	 <p>The structure is similar to the previous ones, but with a 4-fluorophenyl group attached to the central ring.</p>				

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
30, R = 3-tiofenilo - BU12015					
30, R = (3-Me)-2-tiofenilo - BU12016					
30, R = 3-Cl-2-tiofenilo - BU12018					
30, R = 2-tiofenilo - BU12025					

(Continuación)

		Mu	Kappa	Delta	NOP
30, R = 4-MeOPh - BU12027					
28, R = 4-MeOPh					

Las afinidades de unión a MOPr, KOPr, DOPr y NOPr se midieron mediante el uso de la unión de [³H]diprenorfina (MOP, KOP, DOP) y de [³H]N/OFQ (NOP) a las membranas derivadas de células CHO transfectadas con los receptores humanos (los receptores KOP y NOP) y de células de glioma C6 que expresan de forma estable los receptores de rata (MOP y DOP). Todos los compuestos ensayados presentaban una elevada afinidad por los receptores opioides, los compuestos seleccionados muestran afinidad por los receptores NOP.

Tabla 2: eficacia (% de estimulación³) y/o potencia antagonista (Ke/nM) en los receptores mu, kappa y NOP

	Mu		Kappa		NOP	
	% de estimulación ^a	Ke/n M	% de estimulación ^a	Ke/nM	% de estimulación ^a	
7a, R = Ph	-	0,47	-	0,27	14	
22, R = Ph	4	0,47	3	0,41	39	
22, R = 3-MePh	22	-	6	-	43	
30, R = Ph	2	0,28	0	0,09	57	
15a, R = 4-piridilo	1	-	-17	-	4	
30, 3-MePh	9	-	-1	-	21	
30, 4-FPh	17	-	-5	-	13	

A: % de estimulación a una concentración individual (10 μM) frente a los patrones DAMGO (MOP), U69.593 (KOP) y nociceptina (NOP)

En una medición de la actividad funcional, los compuestos seleccionados han sido evaluados en el ensayo de [³⁵S]GTPγS en las mismas líneas celulares usadas para los ensayos de unión (Tabla 2). Los ensayos se llevaron a cabo según han descrito previamente Traynor y Nahorski²¹. Se determinó la eficacia agonista en los receptores MOR, KOR y NOP a una única concentración (10 μM) en comparación con los agonistas selectivos patrón DAMGO (MOR), y U69593 (KOR) y nociceptina (NOP), y se determinaron los valores antagonistas de Ke frente a estos tres agonistas patrón. Por ejemplo, tanto 22, R = Ph (Ke_(MOR) 0,47 nM, Ke_(KOR) 0,41 nM) como 7a, R = Ph (Ke_(MOR) 0,47 nM, Ke_(KOR) 0,27 nM) son antagonistas de MOR y de KOR y tienen una actividad agonista parcial en los

receptores NOP (40 % y 14 % la eficacia de la nociceptina). Tampoco 30, R = Ph tiene eficacia en MOR y KOR y es un agonista parcial (57 % de la nociceptina) de los receptores NOP.

Adicionalmente se ha confirmado que 7a, R = Ph, 22, R = Ph y 30, R = Ph no presentan acciones agonistas opioides *in vivo*, en los ensayos en los que se esperaría que incluso un agonista opioide de baja eficacia fuera activo. Por lo tanto, no muestran actividad agonista en el ensayo anti-contracciones (ensayo de contracción abdominal) ni en el ensayo de retirada de la cola a 50 °C.

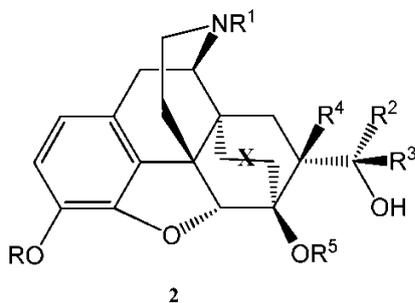
Referencias

- Alt, A., Clark, M., Woods, J. H. y Traynor, J. R. *Brit J Pharmacol.* 2002, 135, 217 - 225.
- 10 Auriacombe, M.; Fatseas, M.; Dubernet, J.; Daulouede, J. P.; Trignol, J. French field experience with buprenorphine. *Am. J. Addict.*, 2004, 13, Supl. 1, S17 - 28.
- Beardsley, P. M., Howard, J. L., Shelton, K. L. & Carroll, F. I. Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JD1c, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2005, 183, 118 - 126.
- 15 Bloms-Funke P, Gillen C, Schuettler AJ y Wnendt S. Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor. *Peptides* 2000, 21, 1141 - 1146.
- Ciccocioppo R, Economidou D, Rimondini R, Sommer W, Massi M y Heilig M. Buprenorphine Reduces Alcohol Drinking Through Activation of the Nociceptin/Orphanin FQ-NOP Receptor System. *Biol Psychiatry.* 2007, 61, 4 - 12.
- 20 Comer, S. D.; Sullivan, M. A.; Yu, E.; Rothenberg, J. L.; Kleber, H. D.; Kampman, K.; Dackis, C.; O'Brien, C. P. Injectable, sustained release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebocontrolled trial. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63, 210 - 218.
- Corkery, J. M.; Schifano, F.; Ghodse, A. H.; Oyefeso, A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum. Psychopharmacol.*, 2004, 19, 565 - 576.
- 25 Cowan A, Lewis J W y Macfarlane I R. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol.* 1977b, 60, 537 - 545.
- Cowan A.; Doxey J.C.; Harry E. J. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmacol.*, 1977a, 60, 547 - 554.
- Cowan, A. Update on the general pharmacology of buprenorphine. In 'Buprenorphine: Combating drug abuse with a unique opioid. Eds. Cowan and Lewis, Wiley-Liss, Nueva York, 1995, 31 - 47.
- 30 Cowan, A.; Friderichs, E.; Strasburger, W.; Raffa, R. B. Basic pharmacology of buprenorphine, in "Buprenorphine - the unique opioid analgesic" ed.s. Budd, K.; Raffa, R., Thieme, Nueva York, 2005.
- DAWN - Drug Abuse Warning Network, 2003: Area Profiles of Drug-Related Mortality, Serie DAWN D-27, Publicación DHHS nº (SMA) 05-4023, Rockville, MD, marzo de 2005.
- 35 Gerra, G., Fantoma, A. & Zaimovic, A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. *J. Psychopharmacol.* 2006, 20, 806 - 814.
- González G, Oliveto A, Kosten T R. Combating opiate dependence: a comparison among the available pharmacological options. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 2004, 5, 713 - 725.
- Gorelick, D. A. Relativo a "Buprenorphine reduces alcohol drinking through activation of the nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system". *Biol. Psychiatry* 2007, 62, 702.
- 40 Huang, P.; Kehner, G. B.; Cowan, A.; Liu-Chen, L-Y. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine; norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, 297, 688 - 695.
- 45 Knoll, A. T.; Meloni, E. G.; Thomas, J. B.; Carroll, F. I.; Carlezon Jr, W. A. Anxiolytic-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in models of unlearned and learned fear in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 323, 838 - 845.
- Kosten, T. R., Kleber, H. D. & Morgan, C. Treatment of cocaine abuse with buprenorphine. *Biol. Psychiatry* 1989, 26, 637 - 639.
- Kotlinska, J., Wichmann, J., Legowska, A., Rolka, K. & Silberring, J. Orphanin FQ/nociceptin but not Ro 65-6570 inhibits the expression of cocaine-induced conditioned place preference. *Behav. Pharmacol.* 2002, 13, 229 - 235.
- 50 Kovacs, K. M.; Szakall I.; O'Brien D.; Wang R.; Vinod K. Y.; Saito M.; Simonin F.; Kieffer B. L.; Vadasz C.; Decreased oral self administration of alcohol in KOR knockout mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2005, 29, 730 - 738.
- Lewis, J. W. Ring C-bridged derivatives of thebaine and oripavine. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1973, 8, 123 - 36.
- 55 Lewis, J. W.; Bentley, K. W.; Cowan, A. Narcotic analgesics and antagonists. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, 11, 241 - 270.
- Lewis, J. W.; Husbands, S. M. The Orvinols and Related Opioids - High Affinity Ligands with Diverse Efficacy Profiles. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 717 - 732.
- Lobmaier, P.; Kornor, H.; Kunoe, N.; Bjorndal, A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence (revisión de Cochrane). *The Cochrane Library*, 2008, publicación 3, págs. 1 - 58.
- 60 Lutfy K, Eitan S, Bryant C D, Yang Y C, Saliminejad N, Walwyn W, Kieffer B L, Takeshima H, Carroll F I, Maidment N T y Evans C J. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J Neurosci* 2003, 23: 10331 - 10337.
- Mague, S. D.; Pliakas, A. M.; Todtenkopf, M. S.; Tomasiewicz, H. C.; Zhang, Y.; Stevens, W. C.; Jones, R. M.;

- Portoghese, P. S.; Carlezon, W. A. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 305, 323 - 330.
- Marquez, P.; Nguyen, A. T.; Hamid, A.; Lutfy, K. The endogenous OFQ/N/ORL-1 receptor system regulates the rewarding effects of acute cocaine. *Neuropharmacology*, 2008, 54, 564 - 568.
- 5 Marton, J.; Simon, C.; Hosztafi, S.; Szabó, Z.; Márki, A.; Borsodi, A.; Makleit, S. New nepenthone and thevinone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 369 - 382
- McAleer, S. D.; Mills, R. J.; Polack, T.; Hussain, T.; Rolan, P. E.; Gibbs, A. D.; Mullins, F. G. P.; Hussein, Z. Pharmacokinetics of high dose buprenorphine following single administration of sublingual tablet formulations in opioid naive healthy male volunteers under a naltrexone block. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 72, 75 - 83.
- 10 McCann, D. J. Potential of buprenorphine/naltrexone in treating polydrug addiction and co-occurring psychiatric disorders. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008, 83, 627 - 630.
- McLaughlin, J. P., Marton-Popovici M. & Chavkin C. Kappa opioid receptor antagonism and prodynorphin gene disruption block stress-induced behavioral responses. *J. Neurosci.* 2003, 23, 5674 - 5683.
- 15 Mello, N. K., Mendelson, J. H. Buprenorphine treatment of cocaine and heroin abuse. in 'Buprenorphine: Combating drug abuse with a unique opioid.' Eds. Lewis y Cowan, Nueva York, NY, EE.UU.: Wiley-Liss, 1995, 241 - 287.
- Mello, N. K., Mendelson, J. H., Bree, M. P. & Lukas, S. E. Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. *Science* 1989, 245, 859 - 862.
- 20 Minozzi, S.; Amato, L.; Vecchi, S.; Davoli, M.; Kirchmayer, U.; Verster, A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (revisión de Cochrane). *The Cochrane Library*. 2006, publicación 1, págs. 1 - 27.
- Montoya, I. D.; Gorelick, D. A.; Preston, K. L.; Schroeder, J. R.; Umbricht, A.; Cheskin, L. J.; Lange, W. R.; Contoreggi, C.; Johnson, R. E.; Fudala, P. J. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75, 34 - 48.
- 25 Negus, S. S.; Woods, J. H. Reinforcing effects, discriminative stimulus effects and physical dependence liability of buprenorphine, in "Buprenorphine - combating drug abuse with a unique opioid" eds. Cowan, A y Lewis, J. W. Wiley-Liss, Nueva York, 1995, págs. 71 - 101.
- Redila, V. A.; Chavkin, C. Stress-induced reinstatement of cocaine seeking is mediated by the kappa opioid system. *Psychopharmacology*, 2008, 200, 59 - 70.
- 30 Rothman, R. B. A review of the role of anti-opioid peptides in morphine tolerance and dependence. *Synapse*, 1992, 12, 129-138.
- Rothman, R. B. Gorelick, D. A.; Heishman, S. J.; Eichmiller, P. R.; Hill, B. H.; Norbeck, J.; Liberto, J. G. I. An openlabel study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2000, 18, 277 - 281.
- 35 Rothman, R. B.; Long, J. B.; Bykov, V.; Xu, H.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Holaday, J. W. Upregulation of the opioid receptor complex by the chronic administration of morphine: A biochemical marker related to the development of tolerance and dependence. *Peptides*, 1991, 12, 151 - 160.
- Rothman, R. B. Gorelick, D. A.; Heishman, S. J.; Eichmiller, P. R.; Hill, B. H.; Norbeck, J.; Liberto, J. G. I. An openlabel study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. *J. Subst. Abuse Treat.* 2000, 18, 277 - 281.
- 40 Schottenfeld, R. S., Pakes, J., Ziedonis, D. & Kosten, T. R. Buprenorphine: dose-related effects on cocaine and opioid use in cocaine-abusing opioid-dependent humans. *Biol. Psychiatry* 1993, 34, 66 - 74.
- Shoblock, J. R.; Wichmann, J.; Maidment, N. T. The effect of a systemically active ORL-1 agonist, Ro64-6198, on the acquisition, expression, extinction and reinstatement of morphine conditioned place preference. *Neuropharmacology*, 2005, 49, 439 - 446.
- 45 Shoblock, J. R. The pharmacology of Ro-64-6198, a systemically active, nonpeptide NOP receptor (opiate receptorlike 1, ORL-1) agonist with diverse preclinical therapeutic activity. *CNS Drug Reviews*, 2007, 13, 107 - 136.
- Spagnolo, B.; Calo, G.; Polgar, W. E.; Jiang, F.; Olsen, C. M.; Berzatei-Gurske, I.; Khroyan, T. V.; Husbands, S. M.; Lewis, J. W.; Toll, L.; Zaveri, N. T. Activities of mixed NOP and h-opioid receptor ligands. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 153, 609 - 619.
- 50 Srisurapanont, M.; Jarusuraisin, N. Opioid antagonists for alcohol dependence (revisión de Cochrane), *The Cochrane Library*, 2008, publicación 3, págs. 1 - 92.
- Traynor, J. R. y Nahorski, S. R. Modulation by mu-opioid agonists of guanosine-5'-O-(3-[35S]thio)triphosphate binding to membranes from human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol. Pharmacol.* 1995, 47, 848 - 854.
- 55 Walker, B. M.; Koob, G. F. Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, 643 - 652.
- Wnendt S, Kruger T, Janocha E, Hildebrandt D y Englberger W. Agonistic effect of buprenorphine in a nociceptin/OFQ receptor-triggered reporter gene assay. *Mol Pharmacol* 1999, 56, 334 - 338.
- Zaveri N, Polgar W E, Olsen C M, Kelson A B, Grundt P, Lewis J W y Toll L. Characterization of opiates, neuroleptics, and synthetic analogs at ORL1 and opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 2001, 428, 29 - 36.
- 60 Zhao, R-J.; Woo, R-S.; Jeong, M-S.; Shin, B-S.; Kim, D-G.; Kim, K-W. Orphanin FQ/nociceptin blocks methamphetamine place preference in rats. *Molecular Neuroscience*, 2003, 14, 2383 - 2385.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 2, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable



en la que

- 5 R es H
 R¹ es ciclopropilmetilo
 R² es H
 R⁴ y R⁵ son metilo
 R³ es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir, y
 10 X es un puente saturado (-CH₂CH₂-) o un puente insaturado (-CH=CH-).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es fenilo, opcionalmente sustituido con un halógeno, metilo, hidroxilo o metoxi.

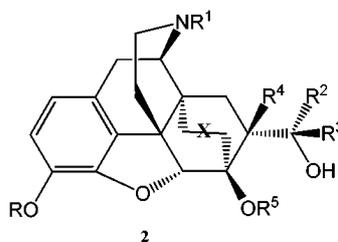
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un heteroarilo.

15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que X es CH₂CH₂.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que X es CH=CH.

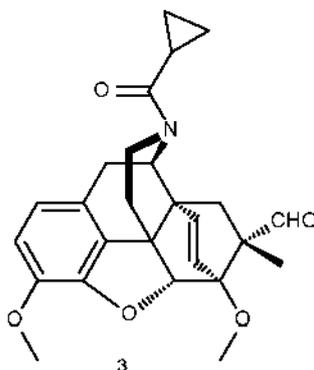
7. Un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula 2



en la que

- 20 R es H
 R¹ es ciclopropilmetilo
 R² es H
 R⁴ y R⁵ son metilo
 R³ es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir y
 25 X es un puente saturado (-CH₂CH₂-) o un puente insaturado (-CH=CH-), procedimiento que comprende la etapa de combinar una N-acilnortebaína con metacroleína en presencia de un catalizador ácido de Lewis.

8. Un procedimiento de síntesis de un compuesto de estructura 3 como un intermedio en la síntesis de los compuestos de la reivindicación 1, mediante la combinación de N-ciclopropilcarbonilnortebaína con metacroleína en presencia de un catalizador ácido de Lewis



9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno por dependencia de sustancias, preferentemente para su uso en la prevención de la recaída de un trastorno por dependencia de sustancias.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de la depresión, la ansiedad o de trastornos compulsivos.
13. Un compuesto que es (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etan-morfinan-7-il)-etan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 15 14. Un compuesto que es (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etenmorfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 20 16. Un compuesto que es (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
17. Un compuesto que es (1'S, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-17-ciclopropilmetil-6,14-etenmorfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 25 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(3-metilfenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-fenil-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-etanmorfinan-7-il)-metan-1'-ol; o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 30 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1'R, 5 α , 6R, 7R, 14 α)-1'-(4-fluorofenil)-1'-(4,5-epoxi-7,8-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-7 β -metil 17-ciclopropilmetil-6,14-eten-morfinan-7-il)-metan-1'-ol o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.