

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 306**

51 Int. Cl.:

C07D 221/28 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

C07D 221/22 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11715100 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2550253**

54 Título: **Derivados de morfinano que contienen un grupo carboxamida como ligandos de receptores opioides**

30 Prioridad:

10.12.2010 US 421915 P

18.10.2010 US 394148 P

22.03.2010 US 316175 P

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

12.09.2016

73 Titular/es:

**RENSELAER POLYTECHNIC INSTITUTE
(100.0%)**

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

72 Inventor/es:

WENTLAND, MARK P.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 582 306 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 morfina que contienen un grupo carboxamida como ligandos de receptores opioides

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a compuestos de unión a receptores opioides que tienen sustituyentes grandes en el nitrógeno de la carboxamida. Estos compuestos son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, agentes antiobesidad, antitusivos, anticocaína, antiinflamatorios y medicaciones contra la adicción.

Antecedentes de la Invención

10 Los opiáceos han sido objeto de profundas investigaciones desde el aislamiento de la morfina en 1805, identificándose miles de componentes que tienen actividad opioide o similar a la de los opioides. Muchos compuestos que interactúan con los receptores opioides, incluyendo aquellos utilizados para producir analgesia (por ejemplo la morfina) y aquellos para tratar la drogadicción (por ejemplo naltrexona y ciclazocina) en humanos, tienen una utilidad limitada debido a la escasa biodisponibilidad oral y su muy rápida eliminación del cuerpo. Se ha comprobado que, en muchos casos, esto se debe a la presencia del grupo 8-hidroxilo (OH) de las 2,6-metano-3-benzazocinas, también conocidas como benzomorfanos [(por ejemplo ciclazocina y EKC (etilcetociclazocina))] y del grupo 3-OH correspondiente en los morfinaos (por ejemplo morfina). Además, los gráficos 1-3 representan un grupo de compuestos de unión a opioide utilizados para tratar enfermedades mediadas receptores opioides.

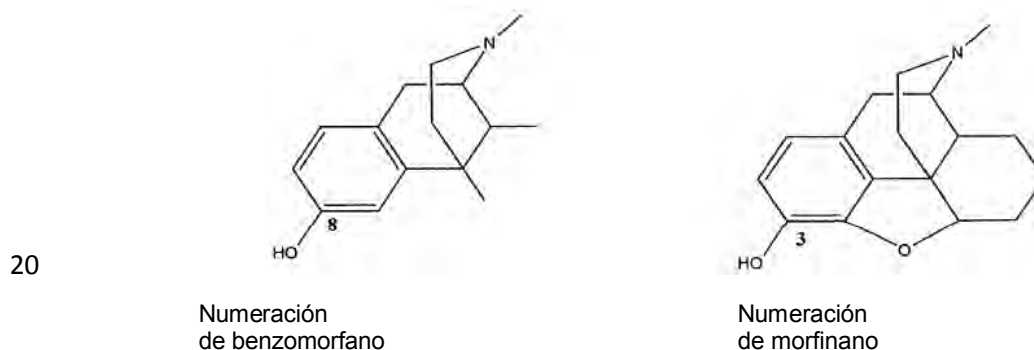
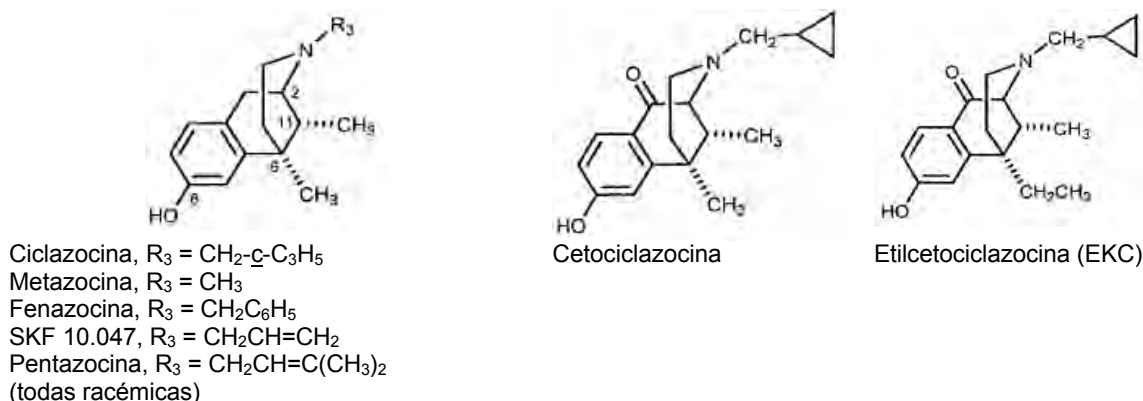
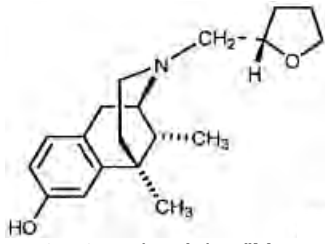
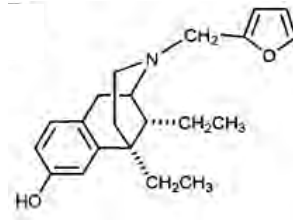


Gráfico 1. Ligandos de Receptor Opiode Benzomorfinanos (también conocidos como 2,6-metano-3-benzazocinas)

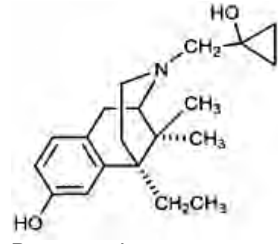




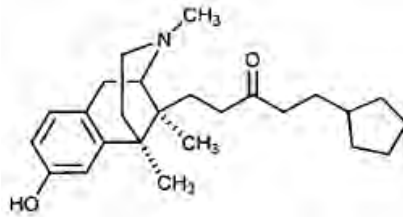
MR2034 - estructura de núcleo "Merz" (opt. activa)



MR2266

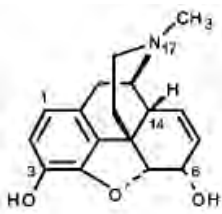


Bremazocina

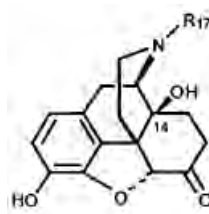


WIN 44.441

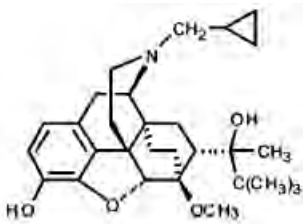
Gráfico 2. Ligandos de Receptor Opiode Morfina y Morfinanos



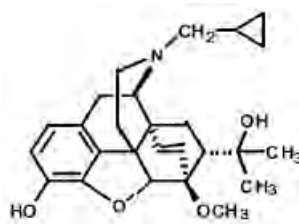
Morfina



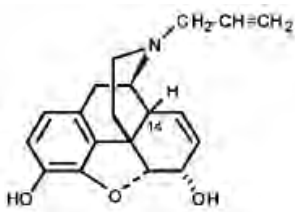
Naltrexona; R₁₇ = CH₂-C-C₃H₅
 Naloxona; R₁₇ = CH₂CH=CH₂
 Nalmexona; R₁₇ = CH₂CH=C(CH₃)₂
 Oximorfona; R₁₇ = CH₃



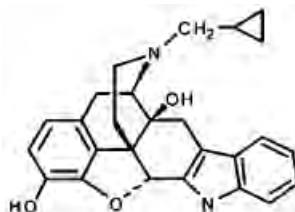
Buprenorfina



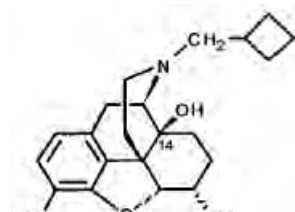
Diprenorfina
 Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



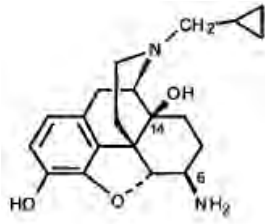
Nalorfina



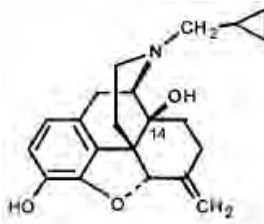
Naltrindol



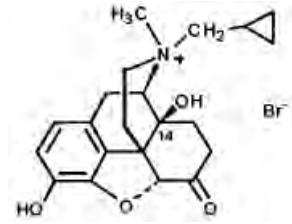
Nalbufina



β -Naltrexamina



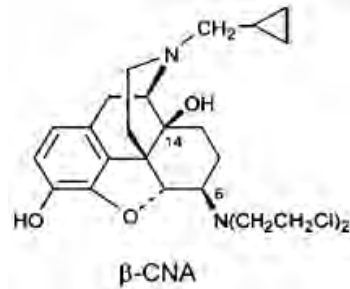
Nalmefeno



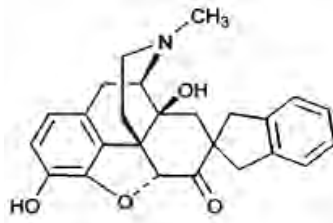
Metilnaltrexona



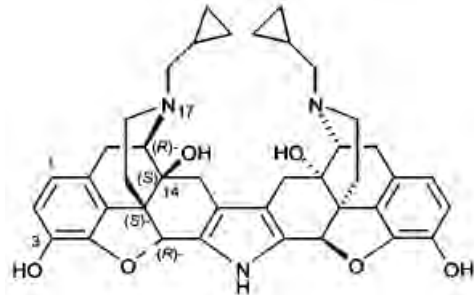
β -FNA



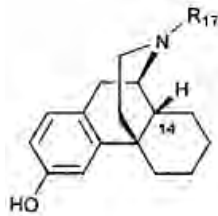
β -CNA



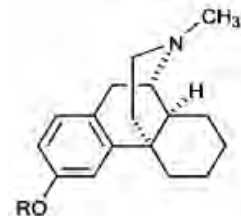
SIOM (agonista δ)



nor-BNI (Norbinaltorfimina)
Nº Reg = 105618-26-6

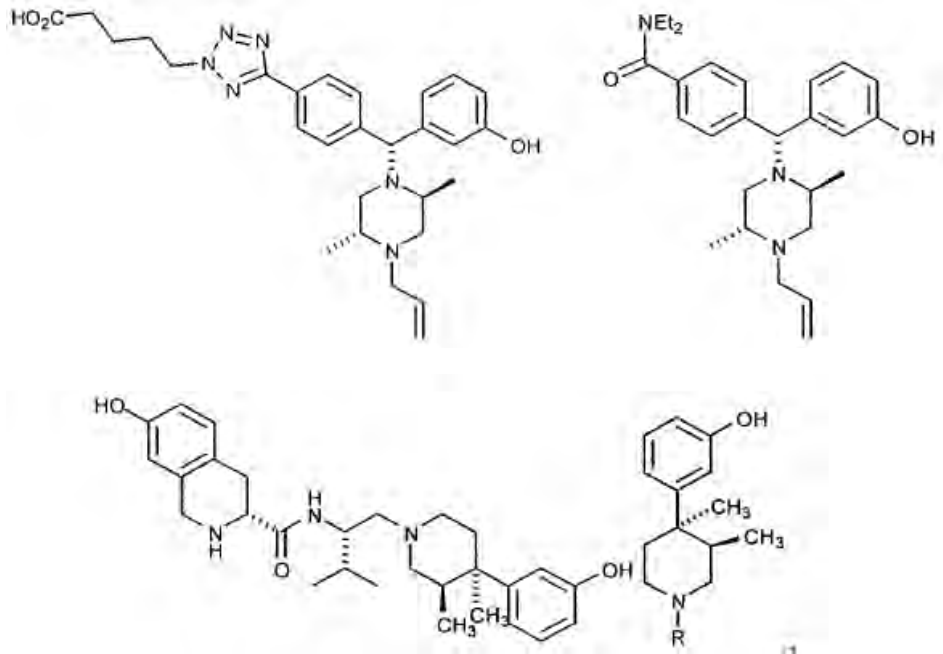


Levorfanol; R₁₇ = CH₃
Ciclorfano; R₁₇ = CH₂-c-C₃H₅
MCL 101; R₁₇ = CH₂-c-C₄H₇
Butorfanol; R₁₇ = CH₂-c-C₄H₇
y 14-OH
Núcleo híbrido de Merz-morfinano;
R₁₇ = CH₂(S)-tetrahydrofurfurilo

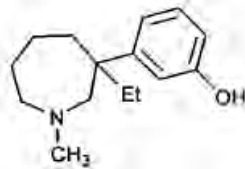


Dextrometorfano; R = CH₃
Dextrorfano; R = H
(nota - estereoquímica "opuesta")

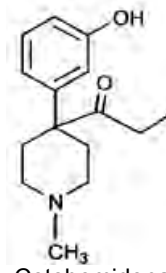
Gráfico 3. Diversos Ligandos de Receptor Opiode



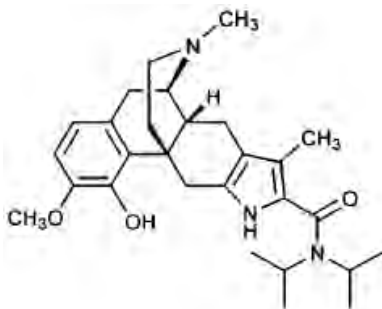
5 donde R se selecciona entre CH₃, CH₂CH₂CH(OH)C₆H₁₁, CH₂CH(CH₂Ph)CONHCH₂CO₂H, (CH)₃CH(CH₃)₂ y (CH₂)₃-2-tienilo,



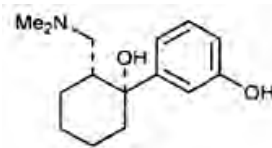
Meptanizol



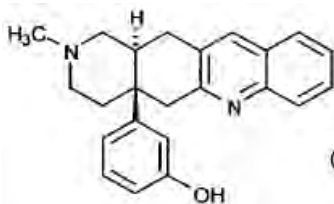
Cetobemidona



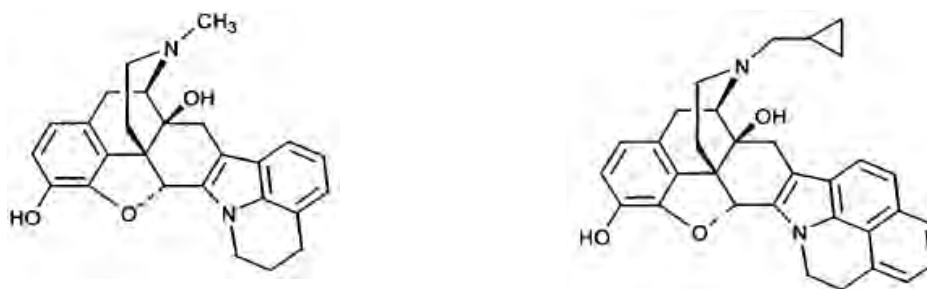
(+)-TAN 67



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



(-)-TAN 67

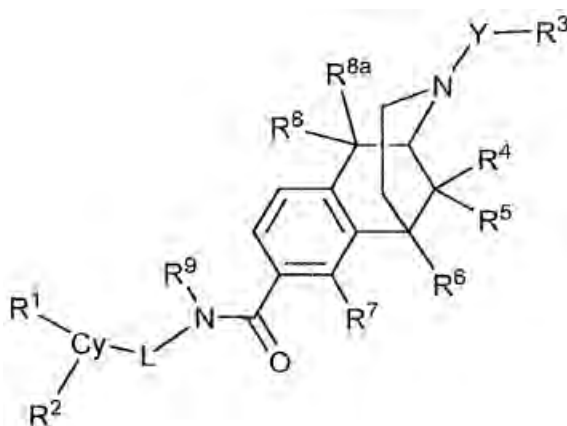


En Aldrich, J. V. "Analgesics" en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. M.E.Wolff, John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44 y en el documento WO 20074/14137 se describen otros ligandos de receptores opioides.

- 5 La alta polaridad de estos grupos hidroxilo retrasa la absorción oral de las moléculas precursoras. Además, el grupo 8-(o 3-)OH es propenso a la sulfonación y la glucuronidación (metabolismo fase II), lo que en ambos casos facilita la excreción rápida de los compuestos activos, conduciendo desventajosamente a una vida media corta de los compuestos activos. Hasta la publicación de Wentland en 2001, la experiencia invariable en la técnica de los últimos setenta años ha sido que la eliminación o sustitución del grupo 8-(o 3-)OH ha conducido a compuestos farmacológicamente inactivos.
- 10 La patente US 6.784.187 (de Wentland) describe que el OH fenólico de los opioides podría ser sustituido por CONH₂. En la serie opioide de ciclazocina se demostró que la 8-carboxamidociclazocina (8-CAC) tenía una alta afinidad por los receptores opioides μ y κ . En estudios *in vivo*, la 8-CAC mostró una alta actividad antinociceptiva y una duración de acción mucho más larga que la de la ciclazocina (15 frente a 2 horas) cuando se administraba en ambos casos a ratones a dosis de 1 mg/kg ip. Estudios preliminares de la relación estructura-actividad de la 8-CAC revelaron que la monosustitución del nitrógeno de la carboxamida por metilo o fenilo reducía la afinidad de unión a los receptores μ de cobaya en un factor de 75 y 2.313, respectivamente, mientras que la dimetilación del grupo carboxamida reducía la afinidad de unión en un factor de 9.375. El descubrimiento de que la sustitución del nitrógeno de la carboxamida tenía un efecto tan perjudicial sugería que el NH₂ de la amida era crítico para la unión a opioides.
- 15
- 20 Recientemente hemos informado de que el nitrógeno de la carboxamida se puede sustituir por grupos bastante grandes y relativamente no polares y que estos compuestos presentan una buena unión a opioides y, probablemente, buena estabilidad metabólica (WO 2010/011619) Los compuestos con una actividad mejorada se pueden utilizar para reducir la dosis, los efectos secundarios y los costes.

Sumario de la Invención

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

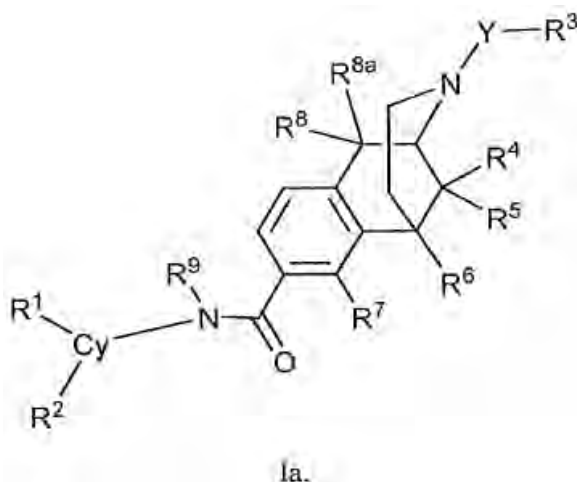


donde

- 30 R¹ se selecciona entre -OH, -CN, -CHO, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONH₂, -CSNH₂, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))), CONR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))), COOR¹¹, -C(=S)R¹⁰ y -C(=NR¹⁰)R¹¹;

- 5 R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CHO, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -CSNR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰NR¹¹R¹², -CONR¹⁰OR¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_t)CONR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_t)COOR¹¹, -C(=S)R¹⁰, -C(=NOR¹¹)R¹⁰, -C(=NR¹⁰)R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, heterociclilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), y alquiltio(C₁-C₆); o,
- R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos y un fragmento seleccionado entre -OCH₂O- y -OCH₂CH₂O-, forman un anillo;
- R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo(C₁-C₈), heterociclilo, arilo e hidroxialquilo;
- 10 R^4 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₂₀) y alquilo(C₁-C₂₀) sustituido con hidroxilo o carbonilo;
- R^5 es alquilo(C₁-C₆);
- R^6 es alquilo(C₁-C₆);
- R^7 se selecciona entre hidrógeno, NR¹⁰R¹¹ y -OR¹⁰; o
- 15 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 juntos pueden formar uno, dos, tres o cuatro anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;
- R^8 y R^{8a} son ambos hidrógeno, o R^8 y R^{8a} juntos son =O;
- R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);
- 20 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, -NR¹⁰⁰R¹⁰¹ o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o
- R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- 25 t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- R^{100} y R^{101} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o
- 30 R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- Y es un enlace directo o -(C(R¹⁰)(R¹¹))_q-, siendo q igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- L es un enlace directo o -(C(R¹⁰)(R¹¹))_q-, y
- Cy es Ar¹-B-Ar², donde
- 35 Ar¹ no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno, alquino, cicloalquilo, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -CN, -COR¹⁰ o -COOR¹⁰;
- B es un enlace directo, -O-, -NR¹⁰, -SO₂, o -(C(R¹⁰)(R¹¹))_s-, siendo s igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- 40 Ar² es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno, alquino, cicloalquilo, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -CN, -COR¹⁰ o -COOR¹⁰.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula la:



donde L es un enlace directo y todos los demás sustituyentes tienen los significados arriba definidos.

En un aspecto de la invención, los compuestos descritos en los gráficos 1-3 están sustituidos en la posición del hidroxilo fenólico. Por ejemplo, los compuestos descritos en los gráficos 1-3 están sustituidos en la posición del hidroxilo fenólico con $-C(O)N(R^9)LCy(R^1)(R^2)$, sustituyendo la fracción carboxamido al grupo hidroxilo para obtener un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

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

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos y composiciones tal como se definen en las reivindicaciones para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección o enfermedad asociada a la unión de los receptores opioides en un paciente que lo necesita, incluyendo el paso de administrar a dicho paciente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

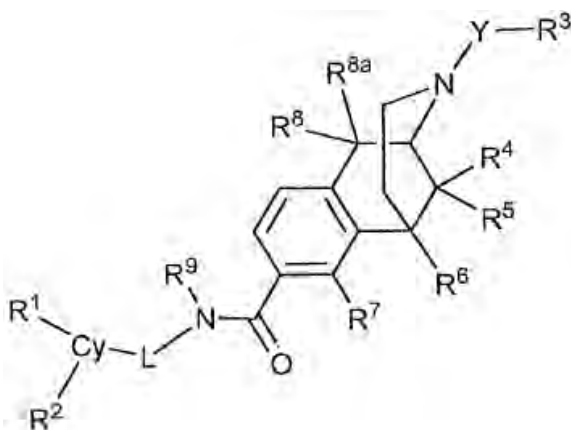
Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles como analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipruriginosos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, agentes para la anorexia y como tratamientos para la hiperalgesia, antiadicción, la depresión respiratoria, la discinesia, dolor (incluyendo dolor neuropático), síndrome del intestino irritable y trastornos de la motilidad intestinal. El concepto "medicaciones antiadicción", tal como se utiliza aquí, se puede utilizar de forma intercambiable con el término drogadicción, que incluye el alcoholismo y la adicción a la cocaína, heroína, anfetamina y nicotina. En la literatura hay pruebas de que los compuestos también pueden ser útiles como inmunosupresores y antiinflamatorios y para reducir el daño isquémico (y cardioprotección), para mejorar el aprendizaje y la memoria, y para tratar la incontinencia urinaria. En particular, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la osteoartritis.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos y composiciones tal como se definen en las reivindicaciones para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con la unión de los receptores opioides en un paciente que lo necesita, incluyendo el paso de administrar a dicho paciente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia. En otras realizaciones, la drogadicción incluye la adicción a la heroína, cocaína, anfetamina, nicotina o alcohol. En otras realizaciones, la afección es dolor y la composición comprende además una cantidad efectiva de un opioide. En otra realización más, la afección es osteoartritis y la composición comprende además una cantidad efectiva de un opioide.

Descripción Detallada de la Invención

Gracias a muchos años de estudios SAR, es sabido que el hidroxilo de los morfinaños y benzomorfanos interacciona con un sitio específico en el receptor opiáceo. En nuestros estudios recientes hemos descubierto que el hidroxilo se puede sustituir por un residuo carboxamida. Una gama bastante amplia de carboxamidas secundarias muestra unión en el intervalo deseado por debajo de 25 nanomoles. Recientemente hemos informado de un grupo de compuestos con grupos cíclicos unidos en la posición carboxamida (US 20070021457, WO 2010/011619 y 12/506,354). Sorprendentemente se ha descubierto que un grupo seleccionado de sustituyentes en el grupo cíclico produce una mejora significativa de las propiedades de unión.

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



donde

5 R^1 se selecciona entre -OH, -CN, -CHO, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONH₂, -CSNH₂, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCONR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCOOR¹¹, -C(=S)R¹⁰ y -C(=NR¹⁰)R¹¹;

10 R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CHO, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -CSNR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰NR¹¹R¹², -CONR¹⁰OR¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCONR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCOOR¹¹, -C(=S)R¹⁰, -C(=NR¹⁰)R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, heterociclilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), y alquiltio(C₁-C₆); o,

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos y un fragmento seleccionado entre -OCH₂O- y -OCH₂CH₂O-, forman un anillo;

15 R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo(C₁-C₈), heterociclilo, arilo e hidroxialquilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₂₀) y alquilo(C₁-C₂₀) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

R^5 es alquilo(C₁-C₆);

R^6 es alquilo(C₁-C₆);

20 R^7 se selecciona entre hidrógeno, NR¹⁰R¹¹ y -OR¹⁰; o

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 juntos pueden formar uno, dos, tres o cuatro anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;

R^8 y R^{8a} son ambos hidrógeno, o R^8 y R^{8a} juntos son =O;

R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

25 R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, -NR¹⁰⁰R¹⁰¹ o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

30

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{100} y R^{101} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

Y es un enlace directo o $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$, siendo q igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

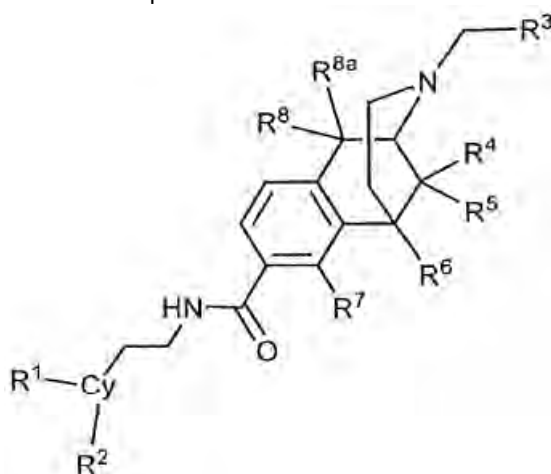
5 Cy es Ar^1-B-Ar^2 , donde

Ar^1 no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno, alquino, cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-COR^{10}$ o $-COOR^{10}$;

B es un enlace directo, $-O-$, $-NR^{10}$, $-SO_2$, o $-(C(R^{10})(R^{11}))_s-$, siendo s igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

10 Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_6), alqueno, alquino, cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-COR^{10}$ o $-COOR^{10}$.

En parte, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



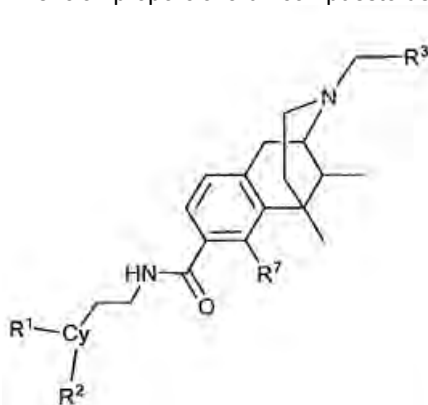
15

Fórmula II

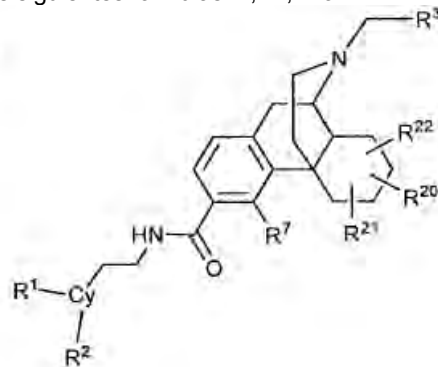
donde Cy, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{8a} tienen los significados arriba definidos. En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $CON(H)CH_2-COOH$, $-CON(H)CH_2CH_2COOH$, $-COOH$ y $-COOCH_3$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fusionado $-OCH_2O-$.

20 En otras realizaciones, R^2 es H, y R^1 se selecciona entre $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH-COOH$, $-CON(H)CH_2CH_2COOH$, $-COOH$ y $-COOCH_3$.

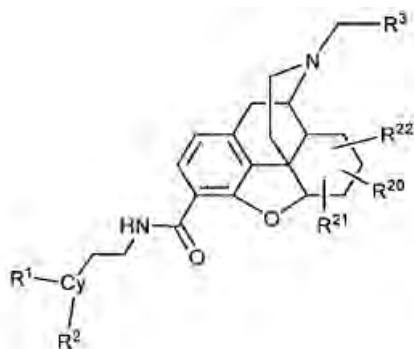
En parte, la invención proporciona un compuesto de las siguientes fórmulas III, IV, V o VI:



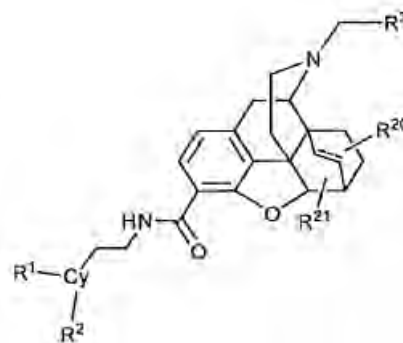
Fórmula III



Fórmula IV



Fórmula V



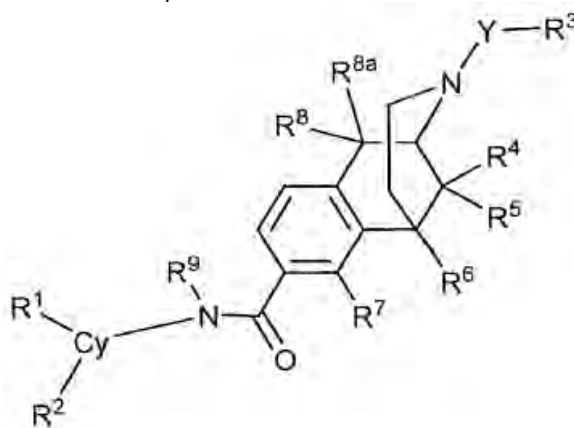
Fórmula VI

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 y Cy tienen los significados arriba definidos;

- 5 cada R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C_1 - C_4), alquilo(C_1 - C_{20}) y alquilo(C_1 - C_{20}) sustituido con hidroxilo o carbonilo; o R^{20} y R^{21} juntos, conjuntamente con el carbono al que están unidos, forman $-CO$ o $-CS$; o R^{20} y R^{21} juntos, conjuntamente con el o los carbonos a los que están unidos, forman un anillo. En algunas realizaciones, dicho anillo es un anillo espiral.

- 10 En una realización se describe un compuesto de fórmula III, IV, V o VI donde R^1 se selecciona entre $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2COOH$, $-CON(H)CH_2CH_2COOH$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fusionado $-OCH_2O-$. En otra realización, R^2 es H y R^1 se selecciona entre $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2COOH$, $-CON(H)CH_2CH_2COOH$.

En parte, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ia:



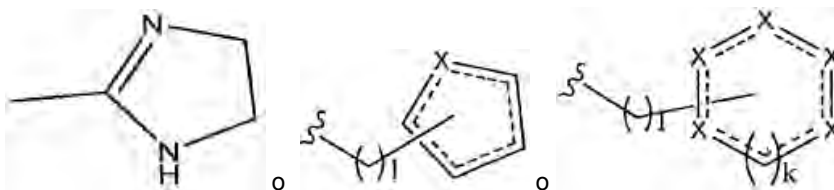
Fórmula Ia

15

donde L es un enlace directo y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{8a} , R^9 y Cy tienen los significados arriba definidos.

- 20 R^1 y R^2 pueden ser, independientemente, pequeños residuos neutros polares y, en particular, se pueden seleccionar entre el grupo consistente en grupos amida sustituidos o no sustituidos, incluyendo, de forma no exclusiva, grupos carboxamida, tiocarboxamida, acilamina y formamida; aminas sustituidas o no sustituidas; amidinas sustituidas o no sustituidas, como hidroxiamidinas; y alquilos sustituidos con residuos neutros polares.

- 25 De acuerdo con la presente descripción, R^1 y R^2 pueden ser, independientemente, Z, siendo Z un residuo neutro polar, como CH_2OR_a , $CH_2NR_bR_c$, $-CN$, $-NR_bSO_2R_c$, $-C(=W)R_a$, $-NR_aCOR_b$, $-NR_aCSR_b$, $-SO_2NR_bR_c$, $-NR_b-Q_a-R_c$, $-C(=W)NR_bR_c$, $-C(O)OR_a$, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,



como
5; k es 0, 1 o 2;

X es C, N, S u O y ----- representa un enlace simple o doble;

- 5 R^a , R^b , R^c se seleccionan, independientemente en cada caso, entre hidrógeno; arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido; heterociclo o heterociclo sustituido; y alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo sustituidos o no sustituidos, conteniendo cada uno de ellos 0, 1, 2, o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;

alternativamente, R^a , R^b y R^c , junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o heterociclo sustituido;

- 10 Q_a no está presente o se selecciona entre (C=O), (SO₂), (C=NH), (C=S), o (CONR_a); y W es O, S, NOR_a o NR_a.

En otros ejemplos, R^1 se puede seleccionar entre -OH, -CN, -CHO, COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONH₂, -CSNH₂, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCO-NR¹⁰R¹¹), -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCOOR¹¹), -C(=S)R¹⁰ y -C(=NR¹⁰)R¹¹.

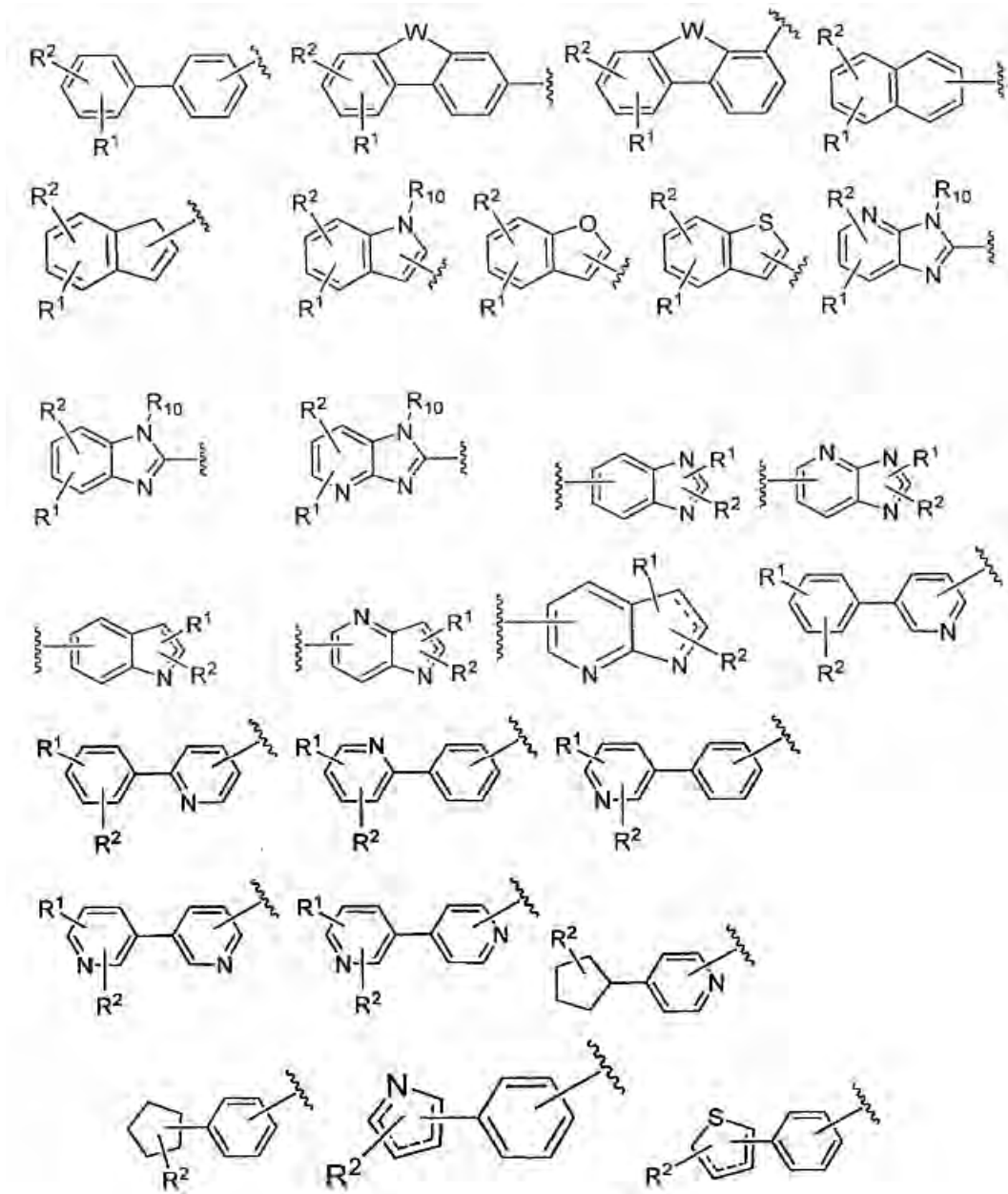
- 15 En otros ejemplos, R^2 se puede seleccionar entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CHO, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, CO-NR¹⁰R¹¹, -CSNR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰NR¹¹R¹², -CONR¹⁰OR¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCONR¹⁰R¹¹), -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCOOR¹¹), -C(=S)R¹⁰, -C(=NOR¹¹)R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, heterociclilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆) y alquiltio(C₁-C₆).

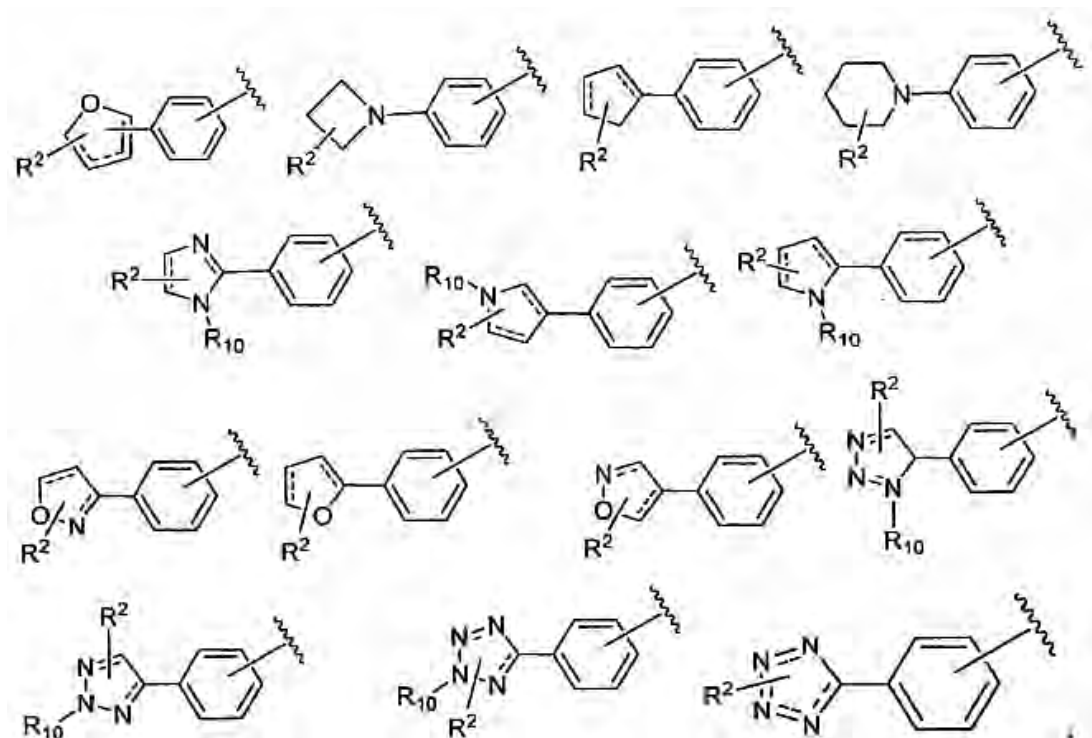
- 20 En otros ejemplos, R^1 y R^2 se pueden seleccionar, independientemente en cada caso, entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CHO, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -CSNR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰NR¹¹R¹², -CONR¹⁰OR¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCONR¹⁰R¹¹), -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_iCOOR¹¹), -C(=S)R¹⁰, -C(=NOR¹¹)R¹⁰, C(=NR¹⁰)R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, heterociclilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆) y alquiltio(C₁-C₆).

En otros ejemplos, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos y un fragmento seleccionado entre -OCH₂O- y -OCH₂CH₂O-, forman un anillo.

En algunas realizaciones, uno de R^1 y R^2 es hidrógeno o metilo y el otro es -CONH₂, -COH, -CO₂H, -CO₂CH₃, -OH, alcoxi(C₁-C₆) o CN.

- 30 En algunas realizaciones, Cy se selecciona entre:





donde W se selecciona entre $[C(R^9)_2]_n$, CR^8R^{8a} , O, NR^9 , S y $CR^9=CR^9$; y n es 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno. En otras realizaciones, R³ es heterocíclico. En otras realizaciones más, R³ es hidroxialquilo. En otras realizaciones, R³ es un hidrocarburo(C₁-C₈). En otras realizaciones, R³ es ciclopropilo o ciclobutilo.

5

En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁴ es hidroxilo o amino. En otras realizaciones, R⁴ es alcoxi(C₁-C₄). En otras realizaciones más, R⁴ es alquilo(C₁-C₂₀) o alquilo(C₁-C₂₀) sustituido con hidroxilo o carbonilo. En otras realizaciones, R⁴ es metilo o etilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es alquilo(C₁-C₆). En algunas realizaciones, R⁵ es metilo.

10 En algunas realizaciones, R⁶ es alquilo(C₁-C₆). En algunas realizaciones, R⁶ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁷ es -OR¹⁰. En otras realizaciones, R⁷ es hidroxilo. En otras realizaciones más, R⁷ es NR¹⁰R¹¹. En otras realizaciones, R⁷ es NH₂, NHCH₃ o NH(CH₃)₂.

En algunas realizaciones, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden formar uno, dos, tres o cuatro anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional.

15 En una realización de la invención, tanto R⁸ como R^{8a} son hidrógeno. En otra realización R⁸ y R^{8a} forman juntos =O.

En algunas realizaciones, R⁹ es hidrógeno. En otras realizaciones, R⁹ es alquilo(C₁-C₆).

20 En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ son, independientemente en cada caso, hidrógeno. En otras realizaciones, R¹⁰ es alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido y R¹¹ es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones, R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido y R¹¹ es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones más, R¹⁰ es arilo opcionalmente sustituido y R¹¹ es hidrógeno o metilo. En otras realizaciones, R¹⁰ es hidroxilo o amino y R¹¹ es hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado, opcionalmente sustituido, que tiene de 5 a 7 miembros de anillo de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En algunas realizaciones, R¹⁰ y/o R¹¹ es -NR¹⁰⁰R¹⁰¹.

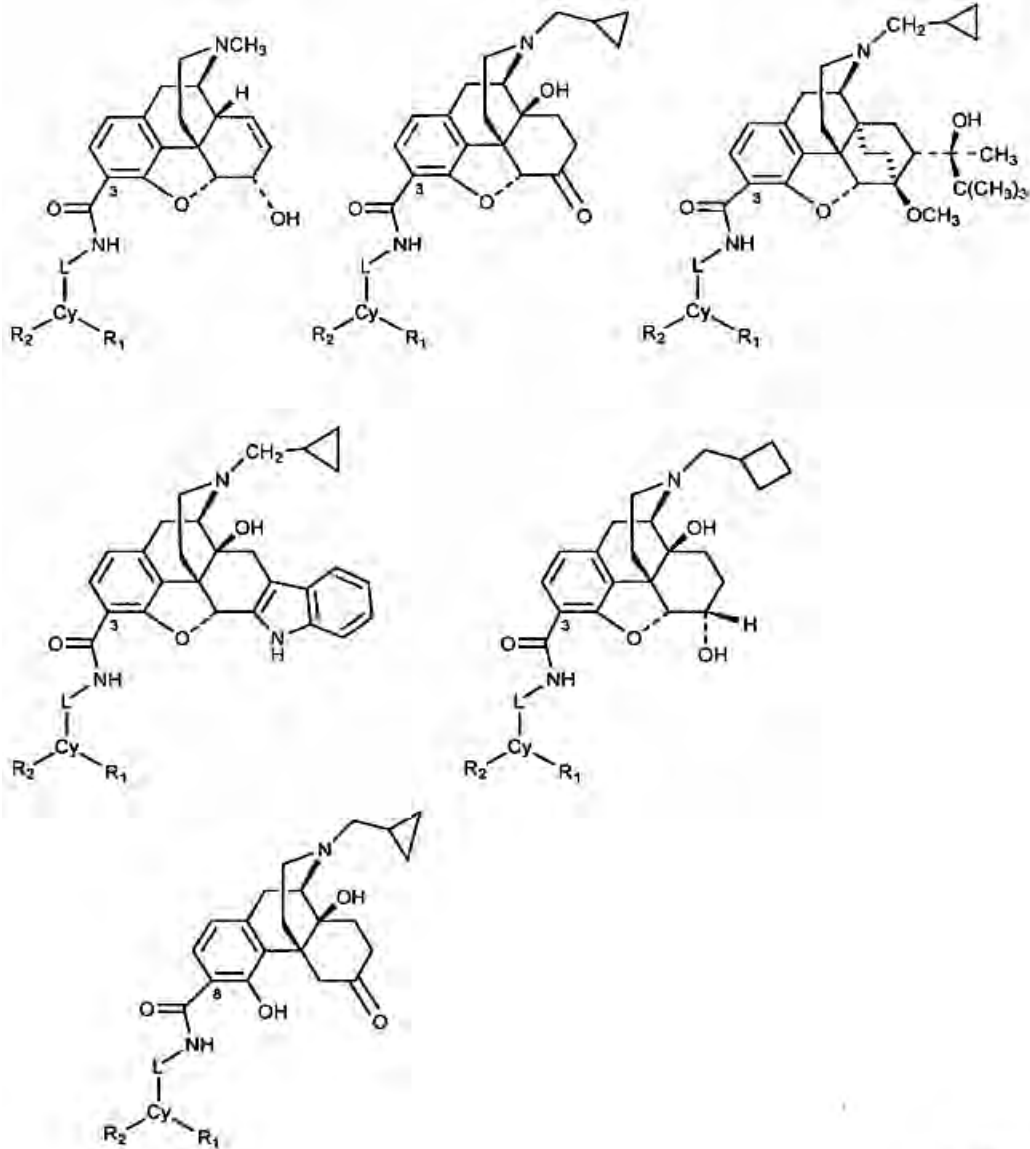
25

En estas realizaciones, R¹⁰⁰ y R¹⁰¹ se seleccionan, independientemente en cada caso, entre hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo y alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido. En algunas

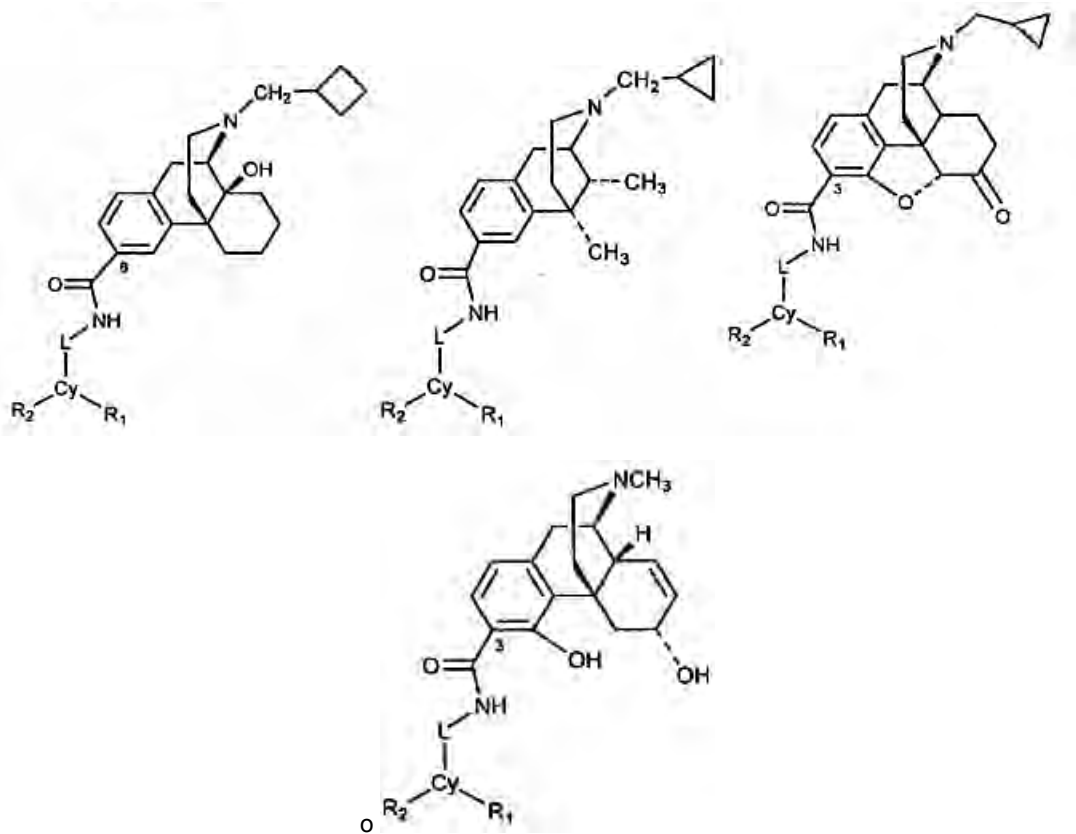
realizaciones, R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, que tiene de 5 a 7 miembros de anillo de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

- 5 En un aspecto de la invención, los compuestos descritos en los gráficos 1-3 están sustituidos en la posición del hidroxilo fenólico. Por ejemplo, los compuestos de los gráficos 1-3 están sustituidos en la posición del hidroxilo fenólico con $-C(O)N(R^9)LCy(R^1)(R^2)$, sustituyendo la fracción carboxamido al grupo hidroxilo para producir un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I o de fórmula Ia se selecciona entre:



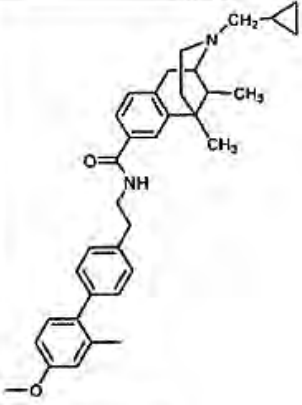
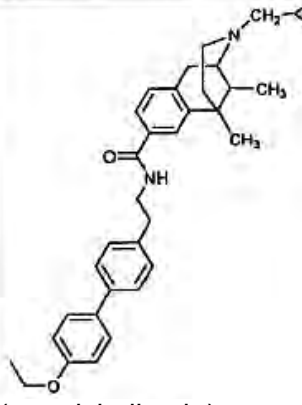
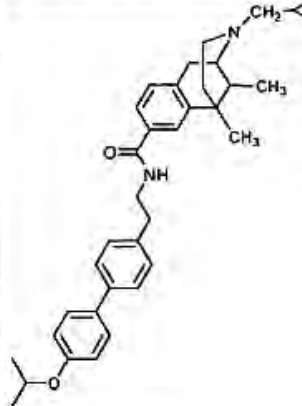
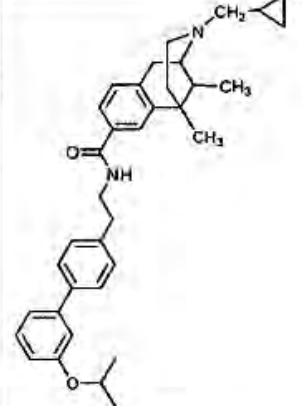
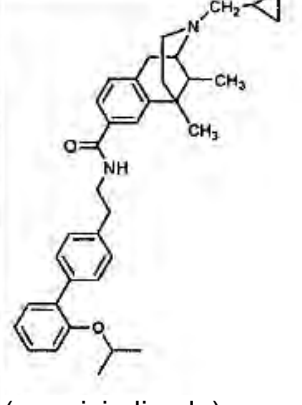
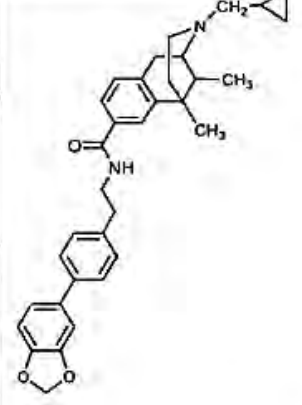
10

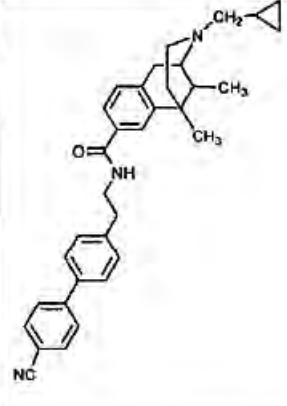
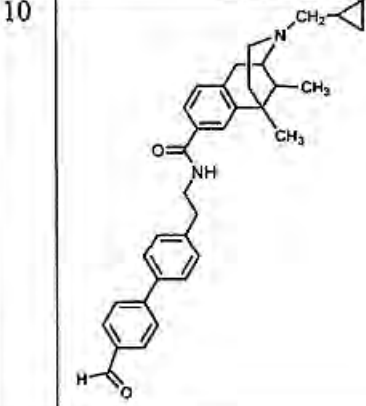
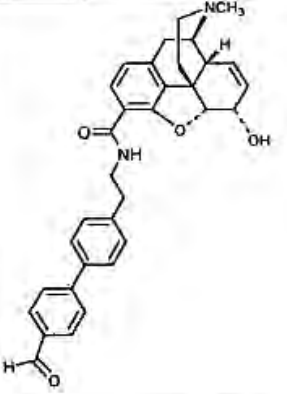
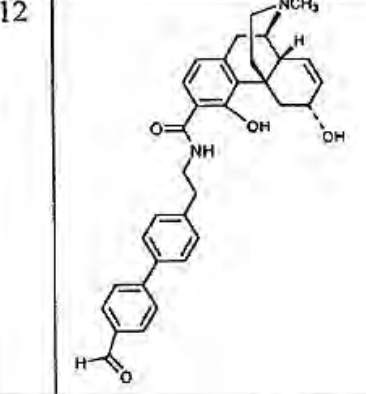
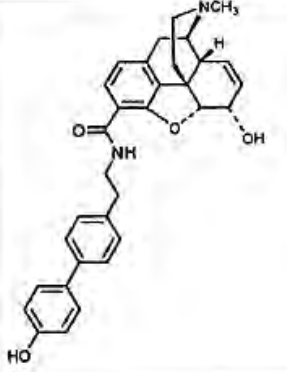
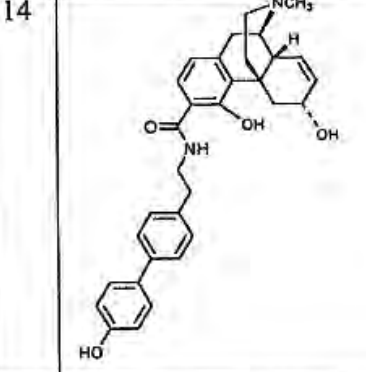
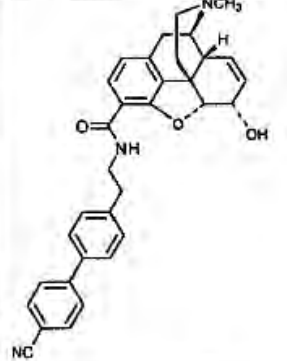
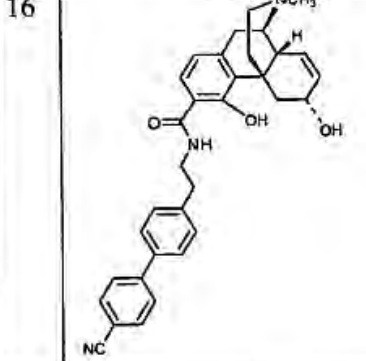


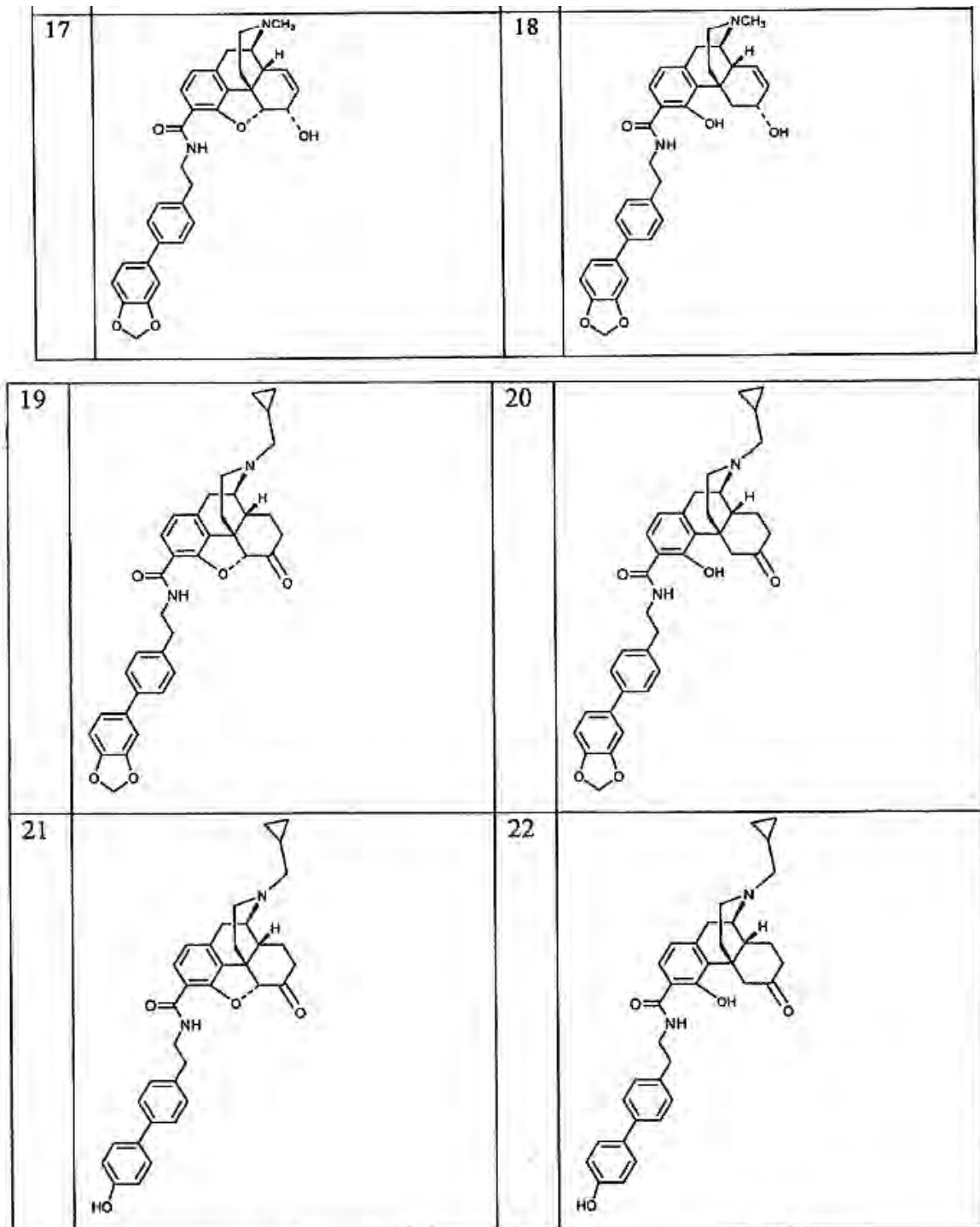
En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado e entre los compuestos de la Tabla 1:

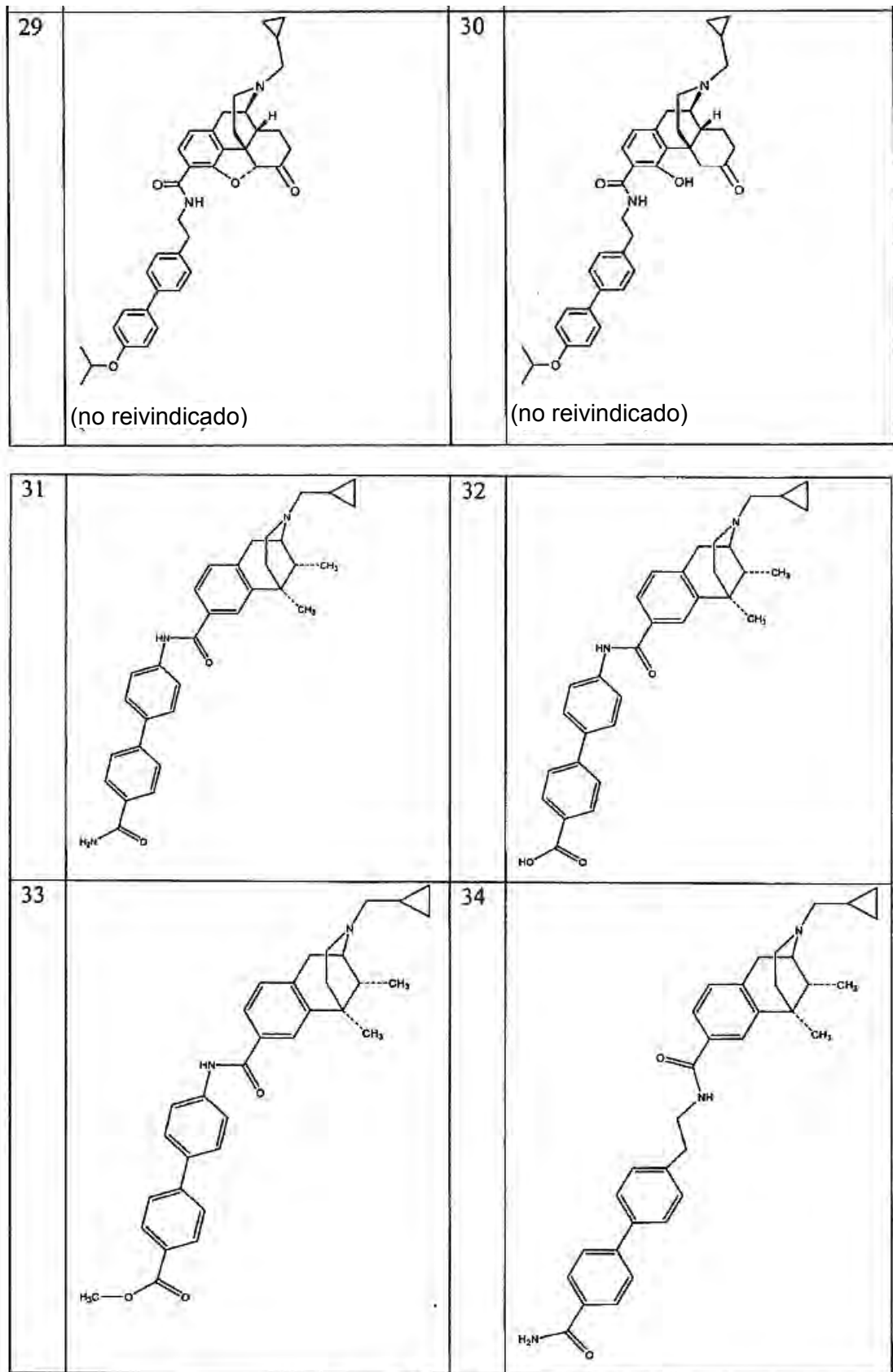
Tabla 1

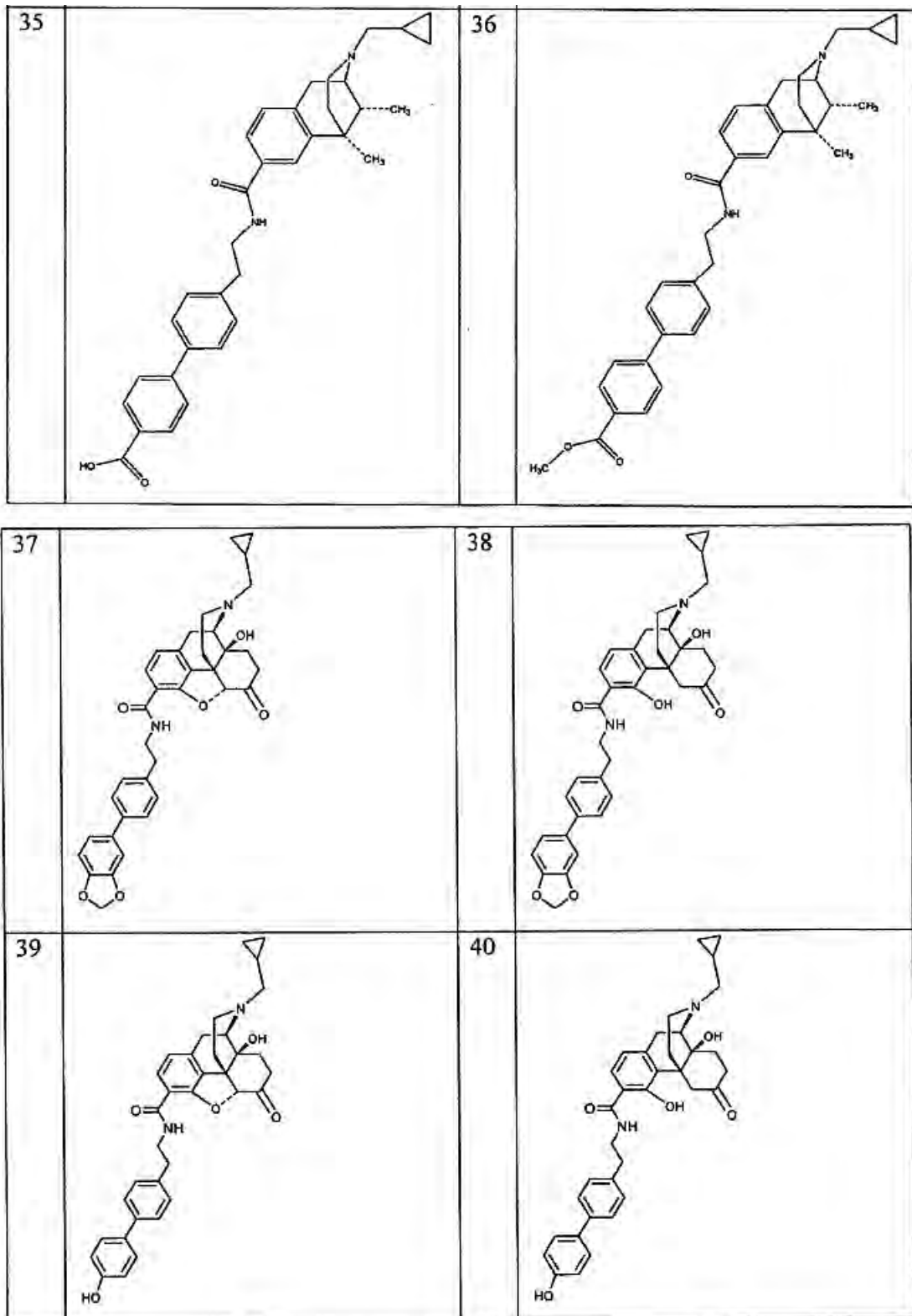
No	Estructura	No	Estructura
1		2	<p>(no reivindicado)</p>

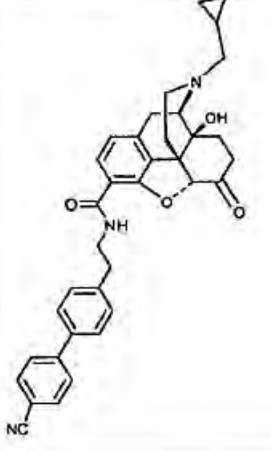
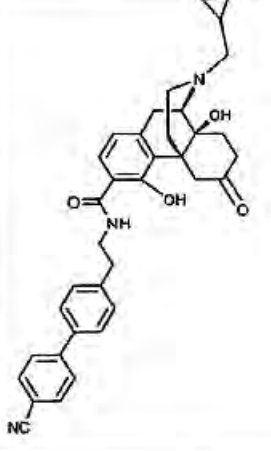
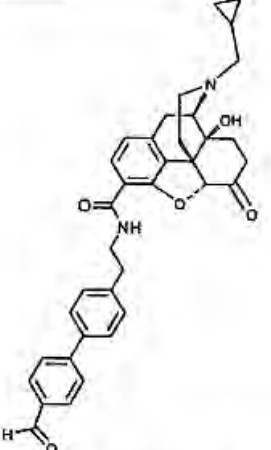
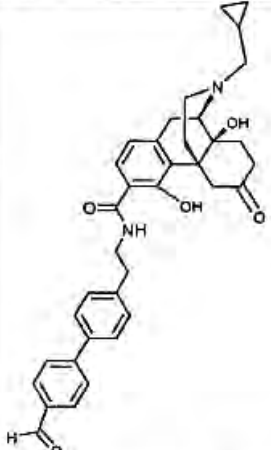
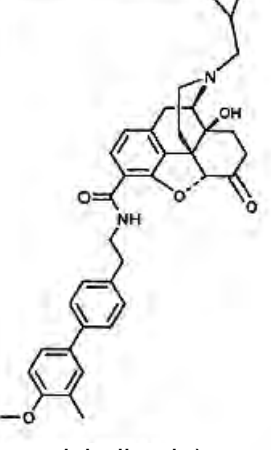
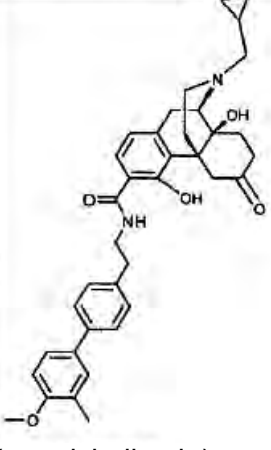
<p>3</p>	 <p>(no reivindicado)</p>	<p>4</p>	 <p>(no reivindicado)</p>
<p>5</p>	 <p>(no reivindicado)</p>	<p>6</p>	 <p>(no reivindicado)</p>
<p>7</p>	 <p>(no reivindicado)</p>	<p>8</p>	

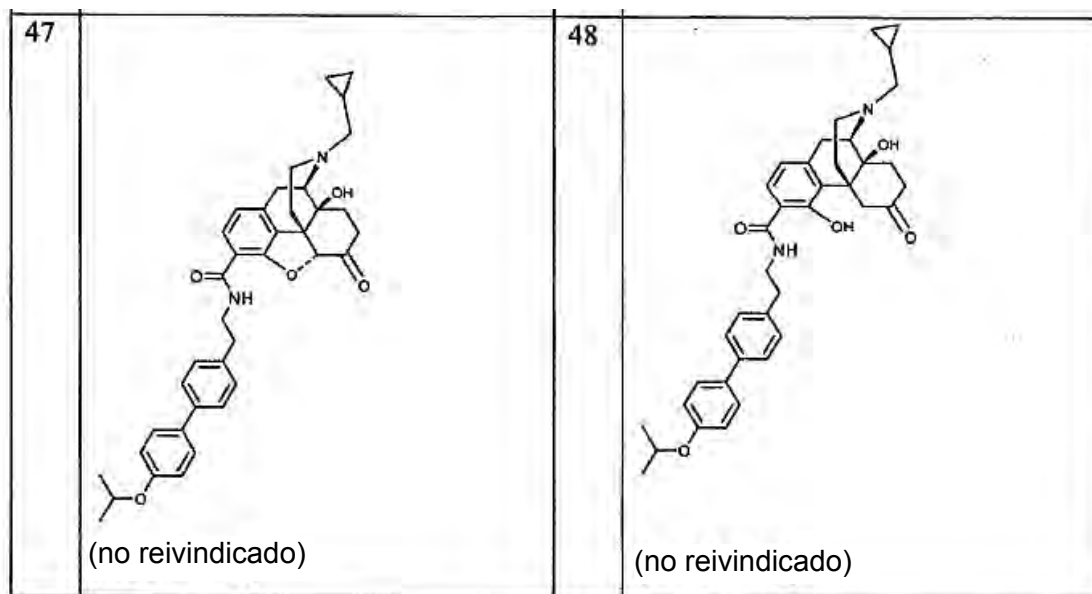
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	



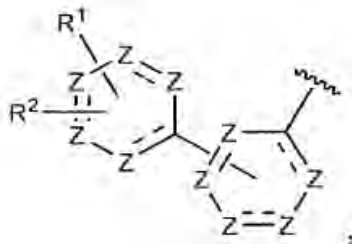




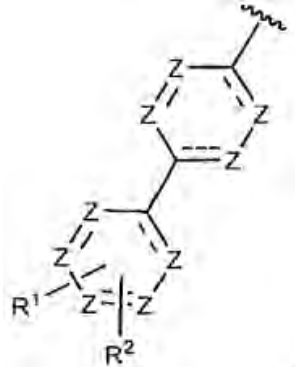
41		42	
43		44	
45	 <p>(no reivindicado)</p>	46	 <p>(no reivindicado)</p>



En algunas realizaciones de la invención, Cy-R¹R² tiene la fórmula



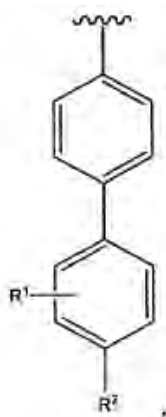
- 5 donde Z es CR¹⁰ (teniendo R¹⁰ el significado arriba definido) o N. En estos casos, Z debe ser C en el punto de unión del anillo distal con el anillo proximal. Adicionalmente, en los puntos de unión de R¹ y R², Z será CR¹ y CR², respectivamente. En algunas realizaciones, Cy-R¹R² tendrá la estructura:



- 10 En algunas de estas realizaciones, uno de R¹ y R² está en posición "para" en relación con B (el punto de unión del anillo distal con el anillo proximal) y el otro de R¹ y R² es hidrógeno.

En algunas realizaciones de la invención, Ar² es fenilo y uno de R¹ y R² está en posición "para" en relación con B.

En algunas realizaciones de la invención, Cy-R¹R² tiene la estructura:



Los hidroxilos fenólicos de benzomorfanos y morfinanos se pueden convertir químicamente en carboxamidas por una vía simple, flexible y conveniente descrita en las Publicaciones de Patente 6.784.187, 7.057.035, US 20070021457 y WO 2010/011619.

- 5 En la técnica es sabido que los compuestos que son agonistas de μ , δ y κ tienen actividad analgésica; los compuestos que son agonistas selectivos de μ tienen actividad antidiarreica y son útiles para el tratamiento de la discinesia; los antagonistas de μ y κ son útiles en el tratamiento de la heroína, la cocaína, el alcohol y la nicotina; los agonistas de κ también son agentes antipruriginosos y útiles para el tratamiento de la hiperalgesia. Recientemente se ha descubierto [Peterson y col., *Biochem. Farmacol.* 61, 1141-1151 (2001)]
- 10 que los agonistas κ también son útiles para el tratamiento de infecciones retrovirales. En general, los isómeros dextrógiros de los morfinanos de tipo III arriba indicados son útiles como antitusivos y anticonvulsivos. La unión a opioides también está relacionada con el tratamiento de la artritis (Keates y col., *Anesth Analg* 1999;89:409-15). Además, existen informes que indican que, en pacientes que sufren osteoartritis, se sintetizan los receptores opioides μ y δ , que están localizados en células de recubrimiento
- 15 sinovial, linfocitos y macrófagos que rodean los vasos en tejidos sinoviales, pudiendo desempeñar una función en la regulación y modulación de la inflamación (Tanaka y col., *Modern Rheumatology*, 2003, 13(4) 326-332).

En los gráficos 1-3 se muestran ligandos de receptores opioides con una alta afinidad conocida. La sustitución del OH fenólico por el residuo $-C(O)N(R^1)LCy(R^1)(R^2)$ en estos compuestos produce compuestos

20 que tienen una actividad similar y una mayor biodisponibilidad.

Los ensayos de unión utilizados para seleccionar compuestos son similares a los previamente notificados por Neumeyer y col., *Design and Synthesis of Novel Dimeric Morphinan Ligands for κ and μ Opioid Receptors*. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5162. Proteínas de membrana de células CHO que expresaban de forma estable un tipo del receptor opioide humano se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 1 nM [3 H]U69,593¹⁰ (κ), 0,25 nM [3 H]DAMGO¹¹ (μ) o 0,2 nM [3 H]naltrindol¹² (δ) en un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 a 25°C. Para el [3 H]U69,593 y [3 H]DAMGO se utilizaron tiempos de incubación de 60 minutos. Debido a una asociación más lenta del [3 H]naltrindol con el receptor, con este radioligando se utilizó un tiempo de incubación de 3 horas. Las muestras incubadas con [3 H]naltrindol también contenían MgCl₂ 10 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM. La unión no específica se midió mediante inclusión de naloxona 10 μ M. La unión se finalizó por filtrado de las muestras con filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32 utilizando una cosechadora de cultivo celular Brandel de 48 pocillos. A continuación, los filtros se lavaron tres veces con 3 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, y se recontaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint A. Para la unión de [3 H]naltrindol y [3 H]U69,593, los filtros se impregnaron con polietilenimina al 0,1% durante al menos 60 minutos antes de su uso. Los valores IC₅₀ se calcularon por ajuste por mínimos cuadrados con un análisis probit logarítmico. Los valores K_i de los compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación $K_i = (IC_{50})/(1+S)$, donde S = (concentración de radioligando)/(K_d de radioligando)¹³. Los datos son el promedio \pm EEM de al menos tres experimentos realizados por triplicado.

25

30

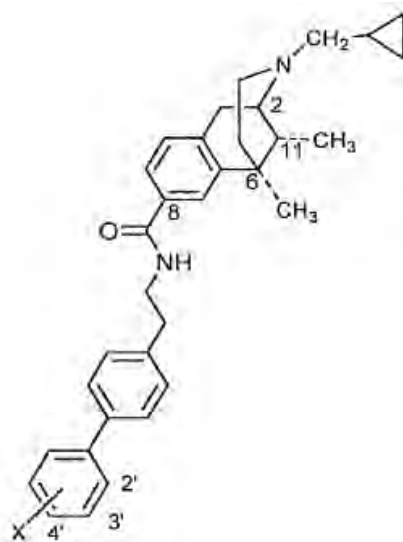
35

Ensayos de Unión [35 S]GTP γ S. En un volumen final de 0,5 ml se incubaron 12 concentraciones diferentes de cada compuesto de ensayo con 15 μ g (κ), 10 μ g (δ) o 7,5 μ g (μ) de membranas celulares de CHO que expresaban de forma estable el receptor opioide κ , δ o μ humano. El tampón de ensayo era Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μ M, y NaCl 100 mM. La concentración final de [35 S]GTP γ S era 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante inclusión de GTP γ S 10 μ M. La unión se inició por la adición de las membranas. Después de 60 minutos de incubación a 30°C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM

40

- frío, pH 7,5, y se recontaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios $E_{m\acute{a}x}$ y $EC_{50} \pm EEM$ de al menos tres experimentos independientes, realizados por triplicado. Para el cálculo de los valores $E_{m\acute{a}x}$, la unión basal de [35 S]GTP γ S se ajustó al 0%. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides μ , membranas de CHO que expresaban el receptor opioide μ se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 200 nM del DAMGO agonista de μ . Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioide κ , membranas de CHO que expresaban el receptor opioide κ se incubaron con el compuesto en presencia de 100 nM del agonista κ U50,488. Para determinar si un compuesto era un antagonista sobre los receptores δ , membranas de CHO que expresaban el receptor δ se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto de ensayo en presencia de 10 nM del agonista δ -selectivo SNC 80.

Ejemplos - Subseries de ciclazocina



K_i (nM \pm EM)

Compuesto N°		X	[3 H]DAMGO (μ)	[3 N]Naltrindol (δ)	[3 H]U69,593 (κ)
Referencia	(\pm)	H	0,30 \pm 0,02	0,74 \pm 0,019	1,8 \pm 0,19
Referencia	(-)	H	0,25 \pm 0,031	0,24 \pm 0,014	0,35 \pm 0,009
Referencia	(\pm)	H	6,4 \pm 0,50	9,9 \pm 0,44	8,5 \pm 1,07
1	(\pm)	4'-OH	0,0056 \pm 0,00073	0,81 \pm 0,12	0,49 \pm 0,011
1A	(-)	4'-OH	0,0049 \pm 0,001	0,78 \pm 0,05	0,36 \pm 0,018
2	(\pm)	3'-CH ₃ -4'-OCH ₃	0,059 \pm 0,0050	1,5 \pm 0,14	1,7 \pm 0,14
3	(\pm)	2'CH ₃ -4'-OCH ₃	0,23 \pm 0,0056	1,1 \pm 0,18	1,3 \pm 0,11
4	(\pm)	4'-OCH ₂ CH ₃	0,64 \pm 0,058	3,4 \pm ,039	3,3 \pm 0,32
5	(\pm)	4'-OCH(CH ₃) ₂	0,23 \pm 0,041	1,9 \pm 0,21	1,6 \pm 0,11
6	(\pm)	3'-OCH(CH ₃) ₂	0,43 \pm 0,041	3,9 \pm 1,4	2,4 \pm 0,25
7	(\pm)	2'-OCH(CH ₃) ₂	0,12 \pm 0,0018	0,55 \pm 0,025	1,8 \pm 0,17
8	(\pm)	3',4'-OCH ₂ O-	0,0016 \pm 0,0034	1,0 \pm 0,12	0,73 \pm 0,049
9	(\pm)	4'-CN	0,017 \pm 0,00075	3,0 \pm 0,11	1,0 \pm 0,095
10	(\pm)	4'-CHO	0,0020 \pm 0,00029	2,5 \pm 0,12	1,8 \pm 0,038
34	(\pm)	4'-CONH ₂	0,0052 \pm 0,00055	1,0 \pm 0,018	0,91 \pm 0,066
35	(\pm)	4'-CO ₂ H	2,3 \pm 0,16	68 \pm 9,0	55 \pm 4,1
36	(\pm)	4'-CO ₂ CH ₃	0,0091 \pm 0,00071	1,5 \pm 0,062	1,1 \pm 0,13

- 15 La actividad antinociceptiva se evalúa por el método descrito por Jiang y col. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), página 1022]. Se espera que los ED₅₀ de compuestos de la invención sean inferiores a 100 nmol en el test *writhing* de ácido acético en ratón al ser administrados vía i.c.v. y también se espera un

aumento de la duración de acción en los compuestos de la invención en comparación con sus "precursores" al ser administrados vía i.p.

Definiciones

Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones a lo largo de toda esta descripción.

- 5 El término "alquilo" incluye estructuras hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. Una combinación sería, por ejemplo, ciclopropilmetilo. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-butilo y t-butilo, ciclobutilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son los que tienen C_{20} o menos. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos
- 10 hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y similares.
- El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de ellas, unidos a la estructura precursora por un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión "alcoxi inferior"
- 15 se refiere a grupos que tienen de uno a cuatro carbonos.
- Los términos "arilo" y "heteroarilo" significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros con 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo tricíclico aromático o heteroaromático de 13 o 14 miembros que contiene 0-3 heteroátomos
- 20 seleccionados entre O, N o S. Anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno, y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirano, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol. Tal como se utilizan aquí, los términos "arilo" y "heteroarilo" se refieren a residuos en los que uno o más anillos son aromáticos, pero sin necesidad de que lo sean todos ellos.
- 25 El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo unido a un anillo arilo. Como ejemplos se mencionan bencilo, fenetilo y similares. El término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Los ejemplos incluyen piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.
- El concepto "hidrocarburo(C_1 a C_{20})" significa un grupo lineal, ramificado o cíclico consistente en hidrógeno y carbono como únicos constituyentes elementales, e incluye alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, canforilo y naftiletilo.
- 30 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, el halógeno puede ser flúor o cloro.
- 35 Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alquilo o alcoxi, respectivamente, sustituidos con uno o más átomos halógenos.
- El término "heterociclo" significa un grupo cicloalquilo o arilo donde uno a cuatro de los carbonos se han sustituido por un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de heterociclos. Ejemplos de heterociclos que entran dentro del alcance de la invención incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (denominado normalmente metilendioxifenilo cuando se encuentra en forma de un sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares.
- 40 Alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc. sustituido se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo donde hasta tres átomos de H de cada residuo se han sustituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, acilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo inferior, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi, carboxi, carboalcoxi (también denominado alcoxycarbonilo), alcoxycarbonilamino, carboxamido (también denominado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltío, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroximino, alcoximino, oxalquilo, aminosulfonilo, tritilo, amidino, guanidino, ureido y benciloxi.
- 50

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

Algunos de los compuestos de la invención son sales cuaternarias, es decir, especies catiónicas. Por consiguiente, siempre se presentarán como sales y la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales cuyo contraión (anión) se deriva de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y agua (que oficialmente suministra el anión hidróxido). Aniones farmacéuticamente aceptables adecuados para los compuestos de la presente invención incluyen hidróxido, acetato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bicarbonato, bisulfato, carbonato, canforsulfonato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolato, bromuro, cloruro, isetionato, lactato, maleato, malato, mandelato, metanosulfonato, mucato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, p-toluensulfonato, acetamidobenzoato, adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilenocitrato, ascorbato, aspartato, edetato de calcio, alcanforato, camsilato, caprato, caproato, caprilato, cinamato, ciclamato, dicloroacetato, edetato (EDTA), edisilato, embonato, estolato, esilato, fluoruro, formiato, gentisato, gluceptato, glucuronato, glicerofosfato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hipurato, hidroxinaftoato, yoduro, lactobionato, malonato, mesilato, napadisilato, napsilato, nicotinato, oleato, orotato, oxalato, oxoglutarato, palmitato, pectinato, polímero de pectinato, feniletilbarbiturato, picrato, pidolato, propionato, rodanida, salicilato, sebacato, estearato, tanato, teocato, tosilato y similares. La sal deseada se puede obtener mediante intercambio iónico de cualquier contraión obtenido en la síntesis del cuaternario. Esos métodos son bien conocidos por los expertos. Aunque para la preparación de formulaciones farmacéuticas serán preferentes los contraiones farmacéuticamente aceptables, otros aniones son bastante aceptables como productos intermedios sintéticos. Por consiguiente, X puede consistir en un anión farmacéuticamente no deseable, como yoduro, oxalato, trifluorometanosulfonato y similar, cuando estas sales son productos intermedios químicos. Cuando los compuestos de la invención son biscuaternarios, como contraiones se pueden emplear dos especies monoaniónicas (por ejemplo Cl₂) o una sola especie dianiónica (por ejemplo fumarato). Similarmente, se podrían emplear especies oligoaniónicas y producir sales con proporciones adecuadas de cuaternario y contraión, como (cuaternario)₃ citratos. Estos compuestos serían equivalentes obvios. En algunas realizaciones, el nitrógeno de la estructura de núcleo del morfina o benzomorfinos está cuaternizada. La cuaternización se puede lograr por metilación de un átomo de nitrógeno terciario.

Aunque esta invención se puede realizar de muchas formas diferentes, aquí se presentan realizaciones preferentes de la misma. No obstante, se ha de entender que la presente descripción se debe considerar como una ilustración de los principios de la invención y no está concebida para limitarse a las realizaciones ilustradas.

Abreviaturas

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

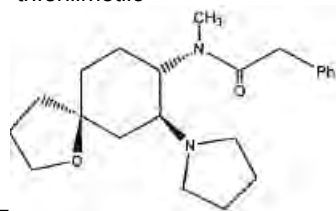
----- representa un enlace simple o doble;

Ac = acetilo
BNB = ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
Boc = t-butiloxi carbonilo



50 BPE = 2(4-bifenilil)etilo =
Bu = butilo
c- = ciclo
DAMGO = Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH₂OH
DBU = diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
55 DCM = diclorometano = cloruro de metileno = CH₂Cl₂
DEAD = azodicarboxilato de dietilo

	DIC	= diisopropilcarbodiimida
	DIEA	= N,N-diisopropiletil amina
	DMAP	= 4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
5	DMSO	= sulfóxido de dimetilo
	DOR	= receptor opioide delta
	DPPF	= 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno
	DVB	= 1,4-divinilbenceno
	EEDQ	= 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
10	Fmoc	= 9-fluorenilmetoxicarbonilo
	GC	= cromatografía de gases
	HATU	= hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOAc	= ácido acético
15	HOBt	= hidroxibenzotriazol
	KOR	= receptor opioide kappa
	Me	= metilo
	mesyl	= metanosulfonilo
	MOR	= receptor opioide mu
20	MTBE	= metil t-butil éte
	NMO	= óxido de N-metilmorfolina
	PEG	= polietilenglicol
	Ph	= fenilo
	PhOH	= fenol
25	PfP	= pentafluorofenol
	PPTS	= p-toluensulfonato de piridinio
	PyBroP	= hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio
	ta	= temperatura ambiente
	sat.	= saturado
30	s-	= secundario
	t-	= terciario
	TBDMS	= t-butildimetilsililo
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
35	TMOF	= ortoformiato de trimetilo
	TMS	= trimetilsililo
	tosyl	= p-toluensulfonilo
	Trt	= trifenilmetilo



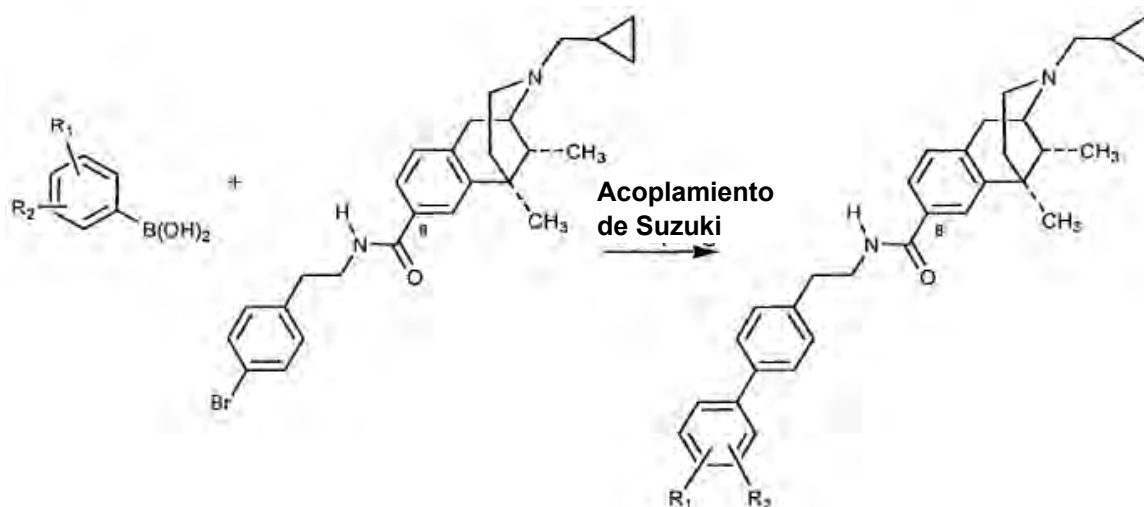
U69.593

=

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

Los compuestos de la invención se sintetizan mediante uno de los siguientes métodos:

Esquema 1. Síntesis por acoplamiento de Suzuki.



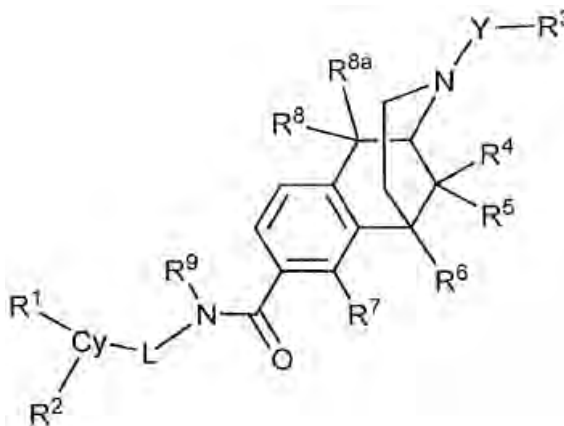
En general, el método de sustitución de un -OH fenólico con triflato, está descrito en la patente US 6.784.187.

En un espectrómetro RMN Varian Unity-300 o 500 se obtuvieron espectros RMN protónicos y en determinados casos ^{13}C RMN con tetrametilsilano como referencia interna para muestras disueltas en CDCl_3 .
 5 Las muestras disueltas en CD_3OD y $\text{DMSO}-d_6$ se relacionaron con el disolvente. Los datos de multiplicidad de RMN protónica se indican mediante s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes) y br (ancho). Las constantes de acoplamiento están en hercios. En un espectrómetro de masas Shimadzu GC-17A GC-MS se obtuvieron datos de espectros de masas de ionización química de muestra de inserción directa. En un sistema Agilent 1100 serie LC/MSD (Alemania) se obtuvieron datos de
 10 espectros de masas de ionización por electrospray de infusión directa (en modo iónico con carga positiva). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión capilar Meltemp y no se corrigieron. Los datos de espectros infrarrojos se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR. Los datos de rotación óptica se obtuvieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241. La estructura asignada de todos los compuestos de ensayo y productos intermedios era coherente con los datos. Quantitative
 15 Technologies Inc., Whitehouse, NJ, realizaron análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno de todos los nuevos objetivos, y los resultados estaban dentro de $\pm 0,4\%$ de los valores teóricos excepto en los casos indicados; la presencia de agua u otros disolventes se confirmó por RMN protónica. En general, las reacciones se realizaron en atmósfera de argón o nitrógeno. Los productos químicos adquiridos comercialmente se utilizaron sin purificación a no ser que se indique otra cosa. Los siguientes reactivos
 20 fueron adquiridos en Aldrich Chemical Company: N-hidroxisuccinimida, fenetilamina, 3-fenil-1-propilamina, 4-aminobifenilo, acetato de paladio, 4-fenilbencilamina y bencilamina. El siguiente reactivo fue adquirido en Trans World Chemicals: 2-(4-bifeniletilamina). Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Strem Chemicals, Incorporated: 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (dppf) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II) diclorometano [$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$]. La piridina se destiló de KOH. La DMF y el DMSO se destilaron a través de
 25 CaH_2 y bajo presión reducida. Para todas las cromatografías flash se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh). Las aminas fueron adquiridas en Aldrich Chemical Company y se utilizaron tal como se recibieron a no ser que se indique otra cosa. El tolueno y el Et_2O se destilaron de sodio metálico. El THF se destiló de sodio/cetilbenzofenona. La piridina se destiló de KOH. El cloruro de metileno se destiló de CaH_2 . La DMF y el DMSO se destilaron de CaH_2 bajo presión reducida. El metanol se secó a
 30 través de tamices moleculares $3\pm$ antes de su uso. Para la cromatografía flash en columna se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, 230-400 Mesh).

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

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula I:



- 5 donde

R^1 se selecciona entre -OH, -CN, -CHO, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONH₂, -CSNH₂, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCO-NR¹⁰R¹¹), -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCOOR¹¹), -C(=S)R¹⁰ y -C(=NR¹⁰)R¹¹;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CHO, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -COOR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -CSNR¹⁰R¹¹, -CONR¹⁰NR¹¹R¹², -CONR¹⁰OR¹¹, -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCONR¹⁰R¹¹), -CONR¹⁰((C(R¹²)(R¹³))_tCOOR¹¹), -C(=S)R¹⁰, -C(=NOR¹¹)R¹⁰, -C(=NR¹⁰)R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, heterociclilo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), y alquiltio(C₁-C₆); o,

R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos y un fragmento seleccionado entre -OCH₂O- y -OCH₂CH₂O-, forman un anillo;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, hidrocarburo(C₁-C₈), heterociclilo, arilo e hidroxialquilo;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₂₀) y alquilo(C₁-C₂₀) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

R^5 es alquilo(C₁-C₆);

20 R^6 es alquilo(C₁-C₆);

R^7 se selecciona entre hidrógeno, NR¹⁰R¹¹ y -OR¹⁰; o

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 juntos pueden formar uno, dos, tres o cuatro anillos, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional;

R^8 y R^{8a} son ambos hidrógeno, o R^8 y R^{8a} juntos son =O;

25 R^9 se selecciona entre hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, -NR¹⁰R¹⁰¹ o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o

30 R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R^{100} y R^{101} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o alcoxi(C₁-C₄) opcionalmente sustituido, o

5 R^{100} y R^{101} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido, de 5 a 7 miembros de anillo, de los cuales hasta 3 pueden ser heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

Y es un enlace directo o $-(C(R^{10})(R^{11}))_q-$, siendo q igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

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

10 Cy es Ar^1-B-Ar^2 , donde Ar^1 no está presente o es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-COR^{10}$ o $-COOR^{10}$;

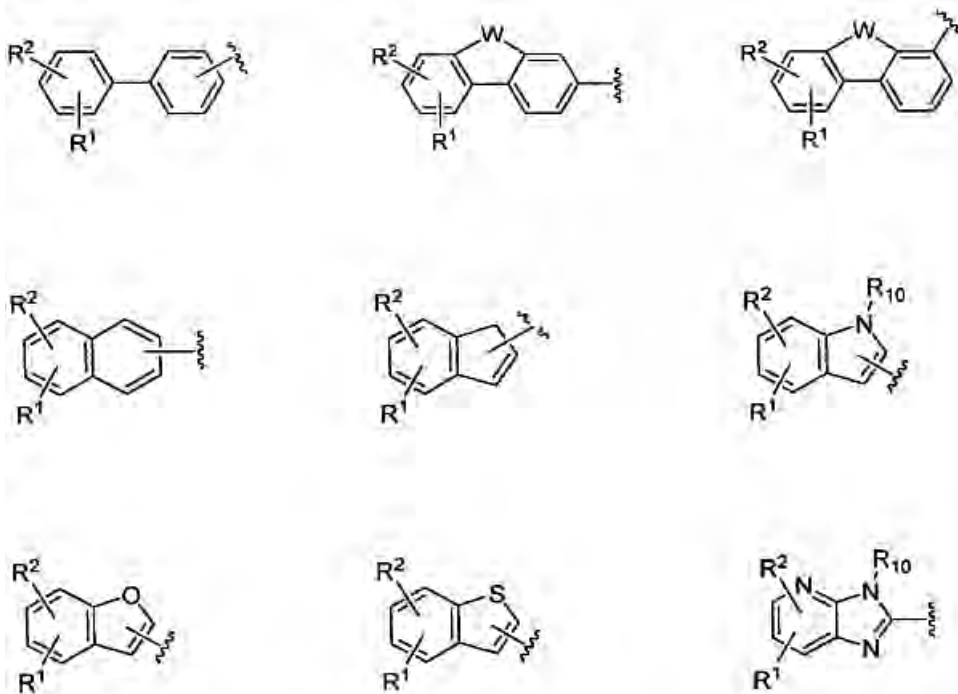
B es un enlace directo, $-O-$, $-NR^{10}$, $-SO_2$, o $-(C(R^{10})(R^{11}))_s-$, siendo s igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

15 Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-COR^{10}$ o $-COOR^{10}$.

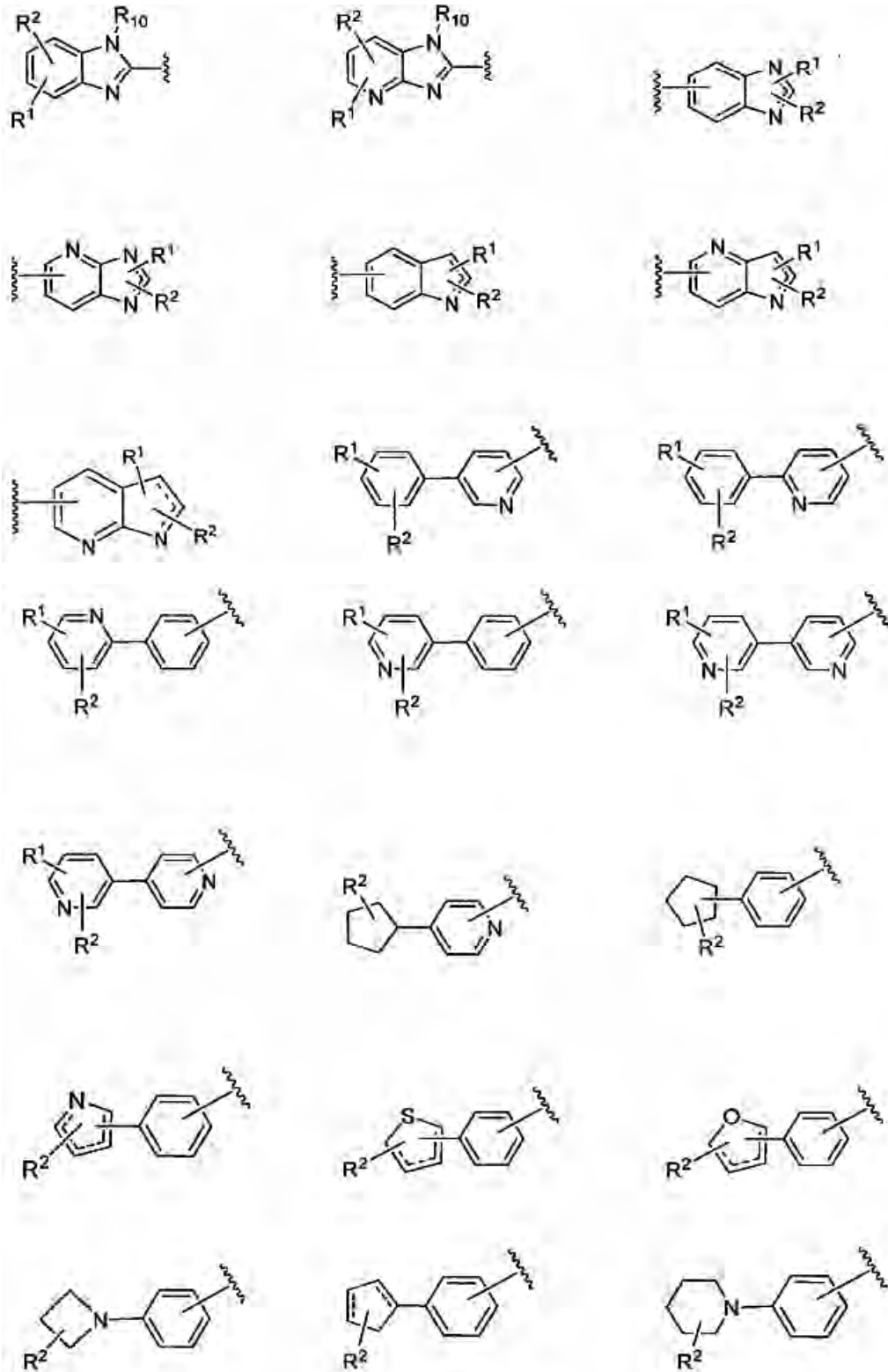
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dichos R^{10} y R^{11} son hidrógeno, y/o porque R^1 es $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2COOH$ o $-CON(H)CH_2CH_2COOH$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fusionado $-OCH_2O-$, y/o porque R^2 es H.

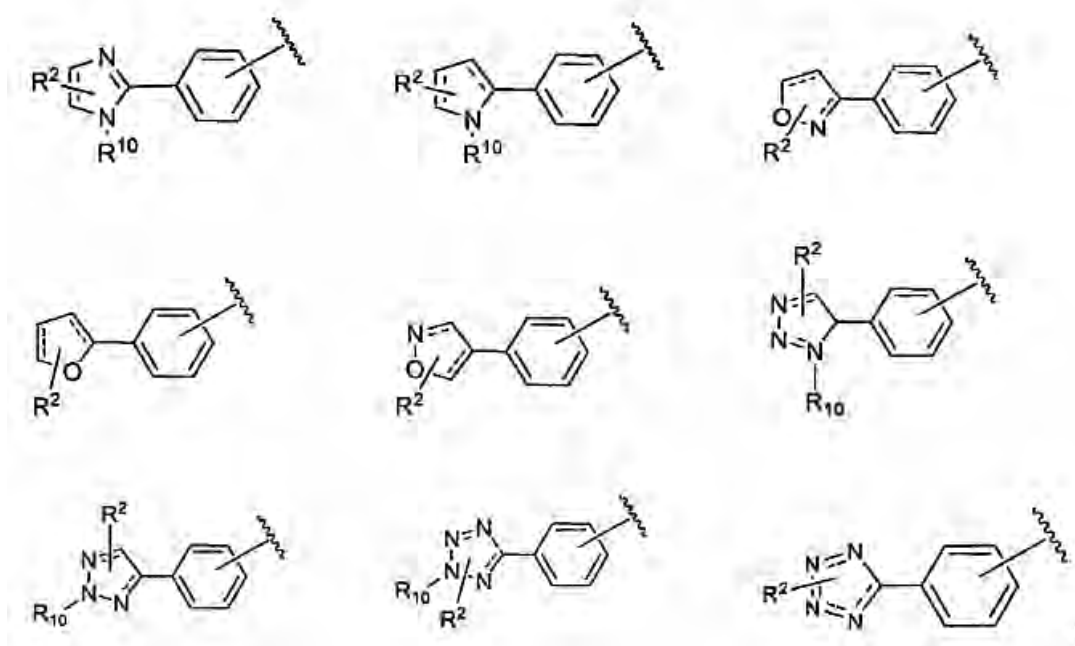
20 3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 se selecciona entre $-OH$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CON(H)CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2CH_2CONH_2$, $-CON(H)CH_2COOH$, o $-CON(H)CH_2CH_2COOH$; o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fusionado $-OCH_2O-$, y/o porque R^2 es H.

4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Cy se selecciona entre:



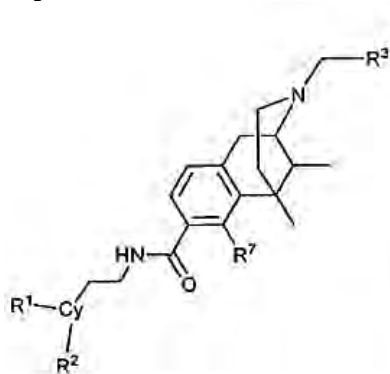
25



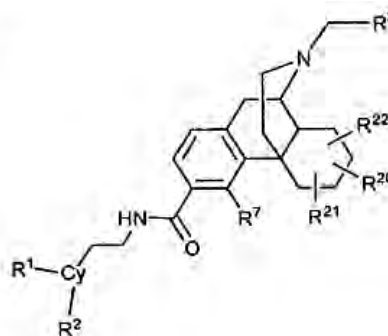


donde W se selecciona entre $[C(R^9)_2]_n$, CR^8R^{8a} , O, NR^9 , S y $CR^9=CR^9$; y n es 1, 2, 3, 4 o 5.

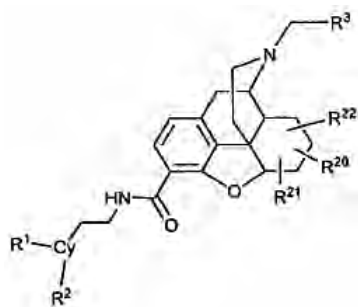
5. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmulas III-VI:



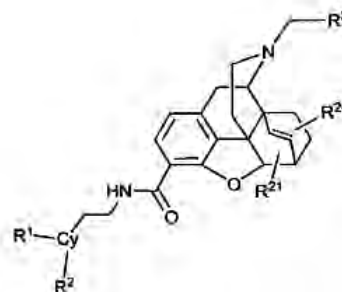
Fórmula III



Fórmula IV



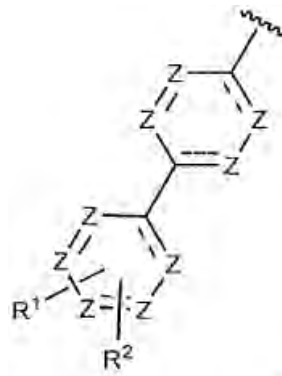
Fórmula V



Fórmula VI

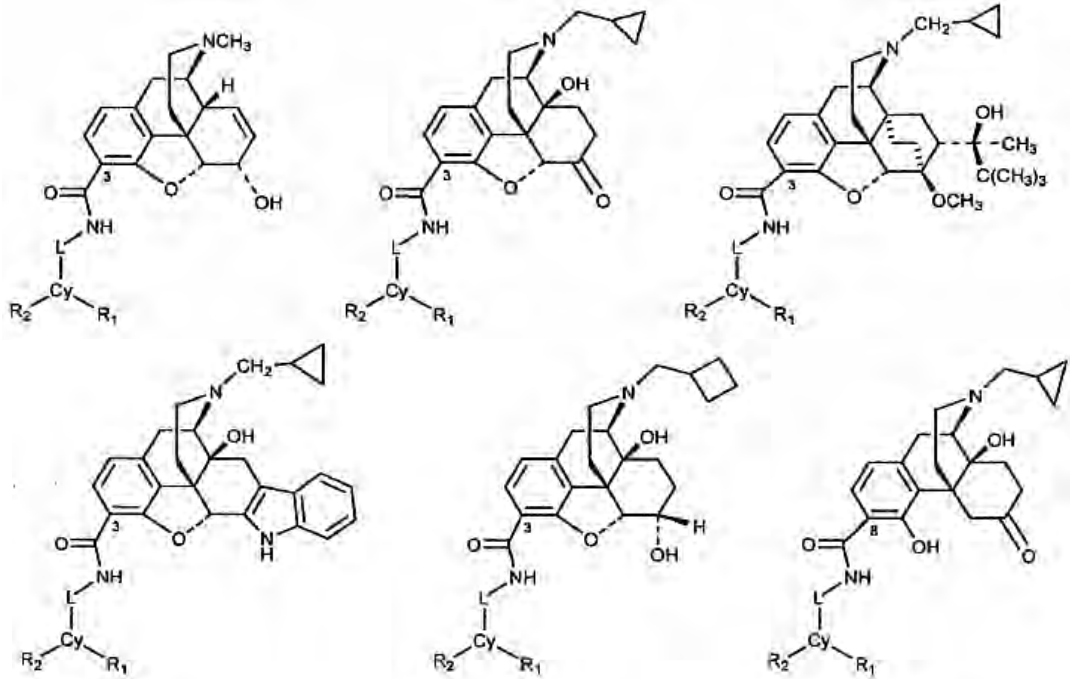
10 donde R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan en cada caso entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₂₀) y alquilo(C₁-C₂₀) sustituido con hidroxilo o carbonilo; o R^{20} y R^{21} juntos, conjuntamente con el carbono al que están unidos, forman -CO o -CS; o R^{20} y R^{21} juntos, conjuntamente con el o los carbonos a los que están unidos, forman un anillo.

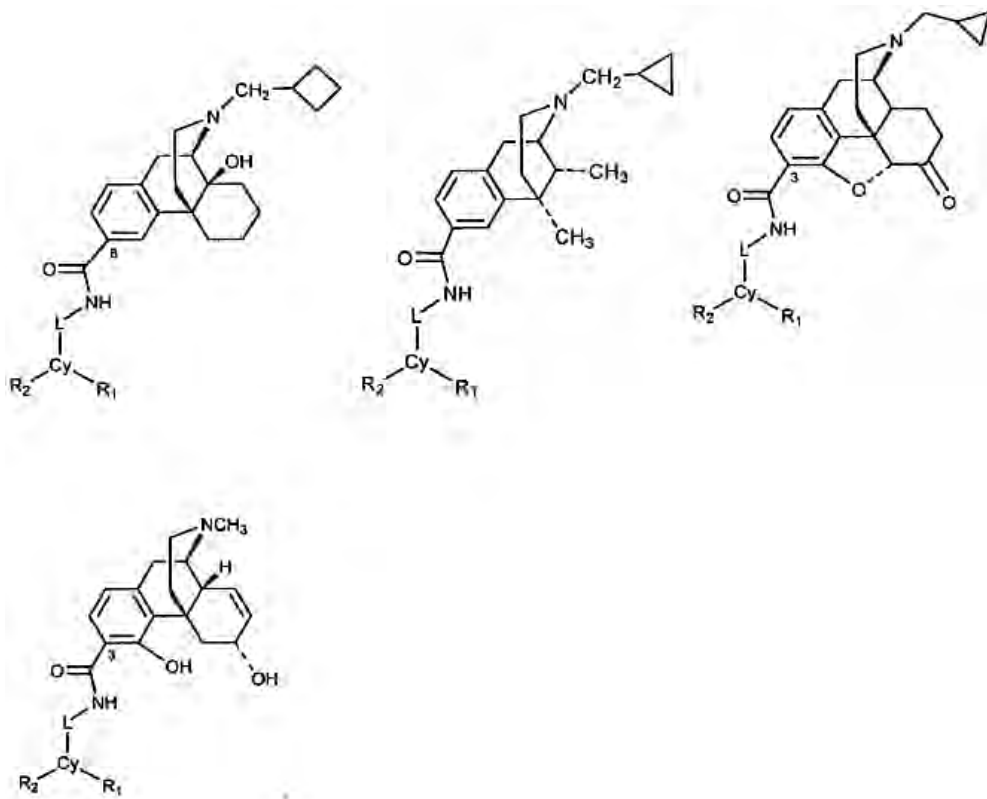
6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque Cy-R¹R² tiene la fórmula:



donde, en los puntos de unión de R^1 y R^2 , Z será CR^1 y CR^2 , respectivamente.

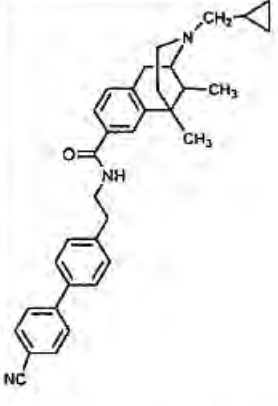
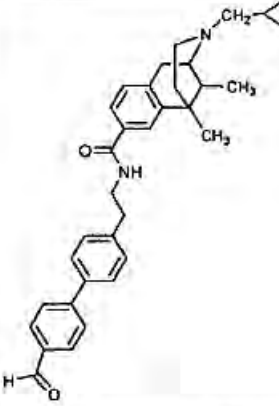
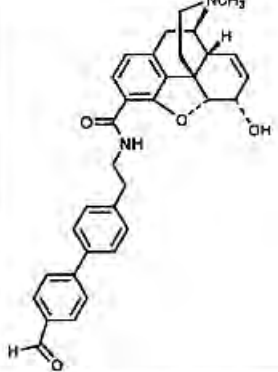
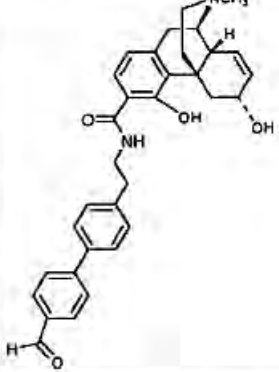
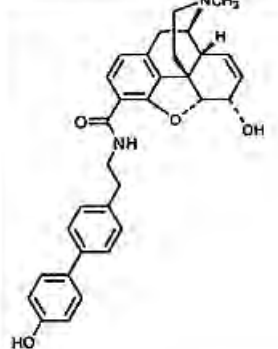
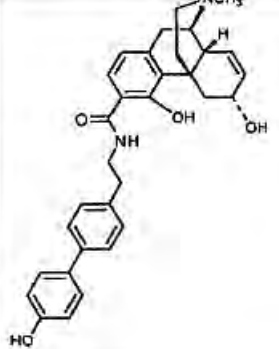
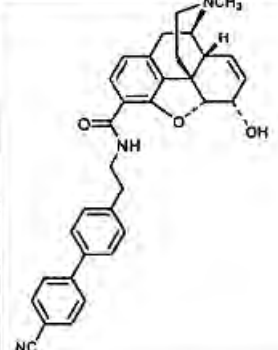
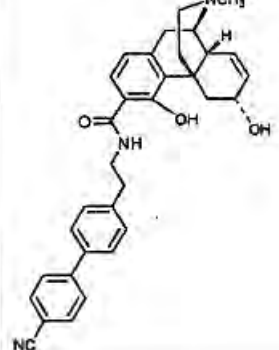
- 5
7. Compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque R^1 está en posición "para" en relación con B y R^2 es hidrógeno o metilo; o R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos y un fragmento seleccionado entre $-OCH_2O-$ y $-OCH_2CH_2O-$, forman un anillo.
8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

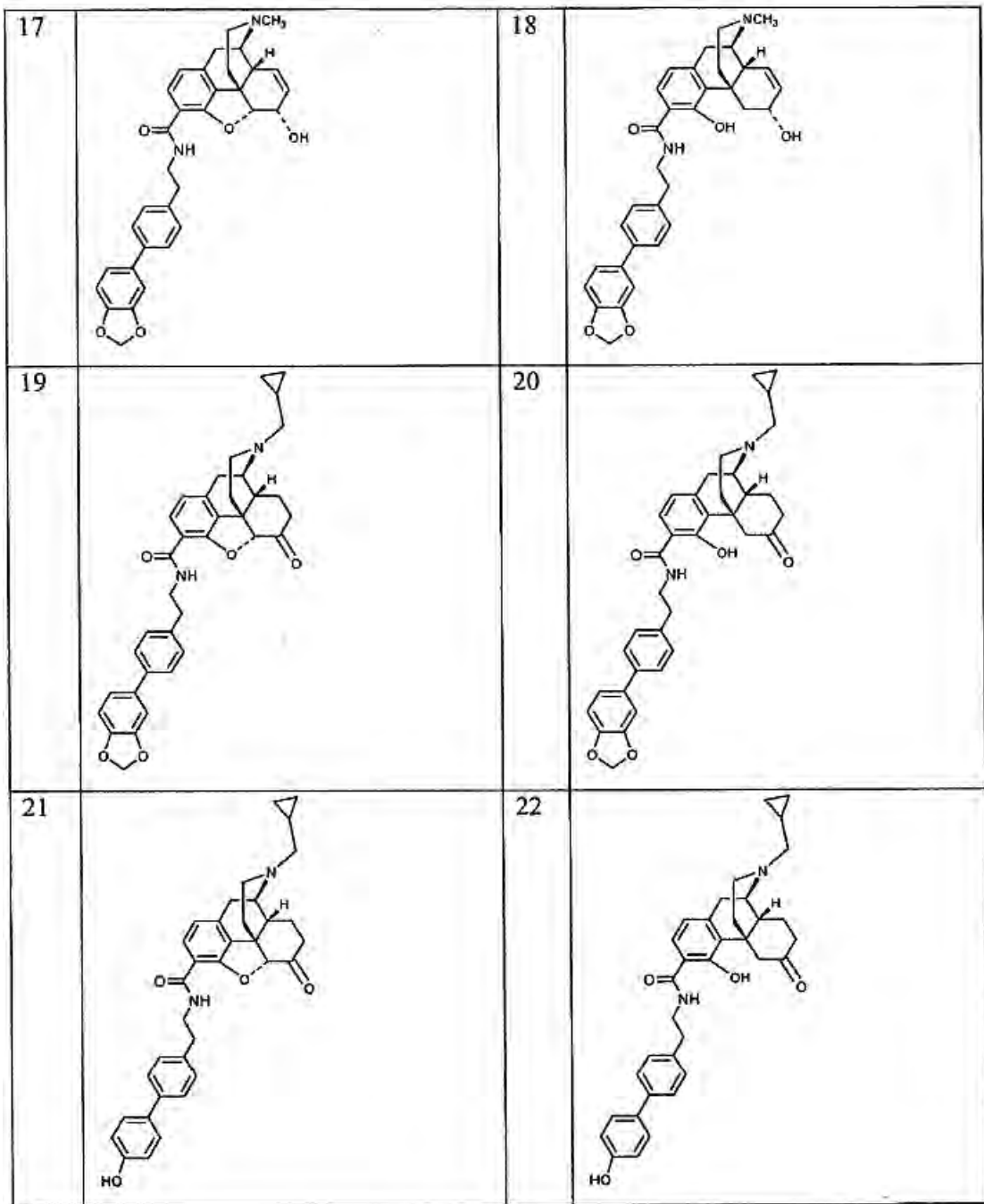


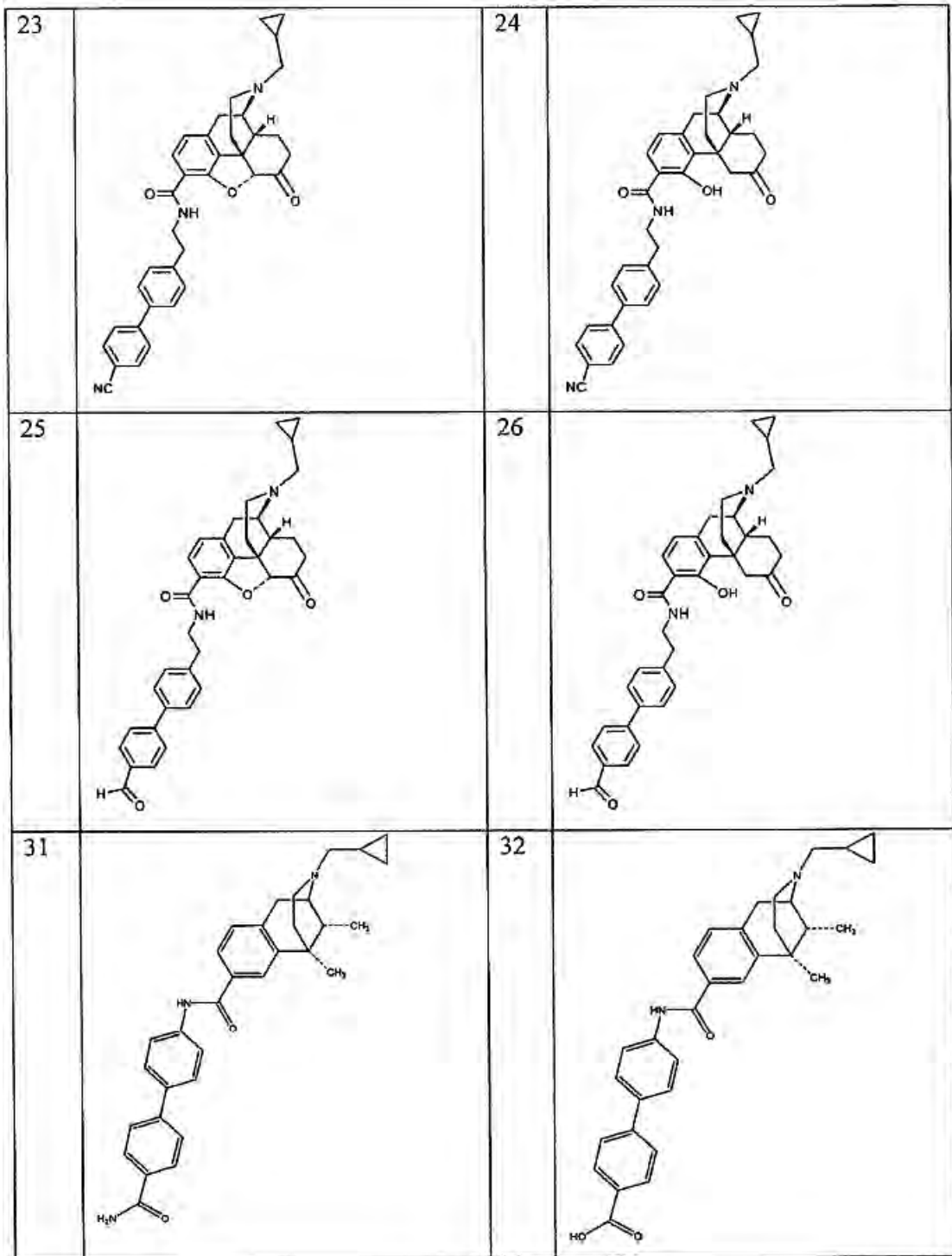


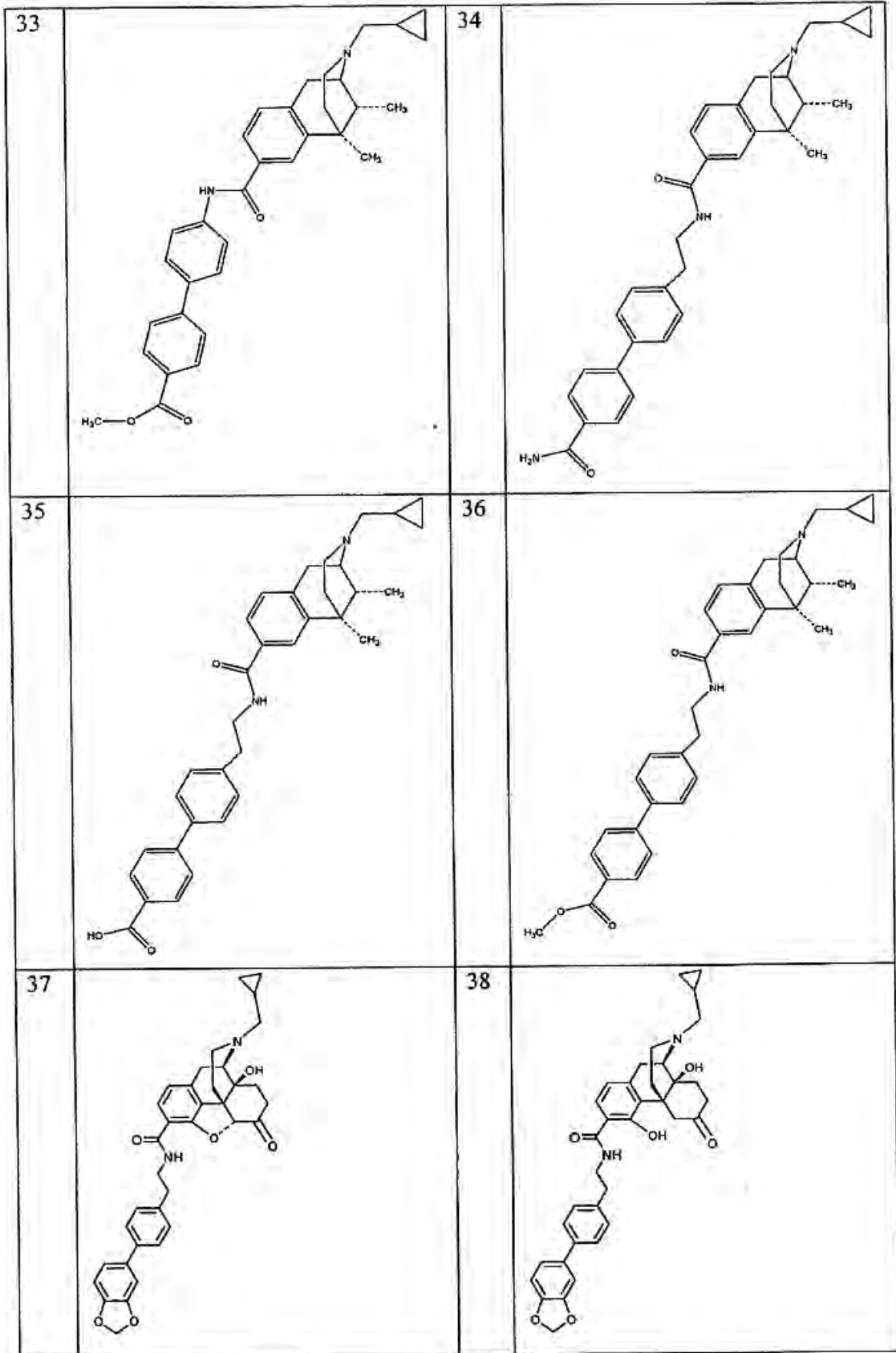
9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la Tabla 1:

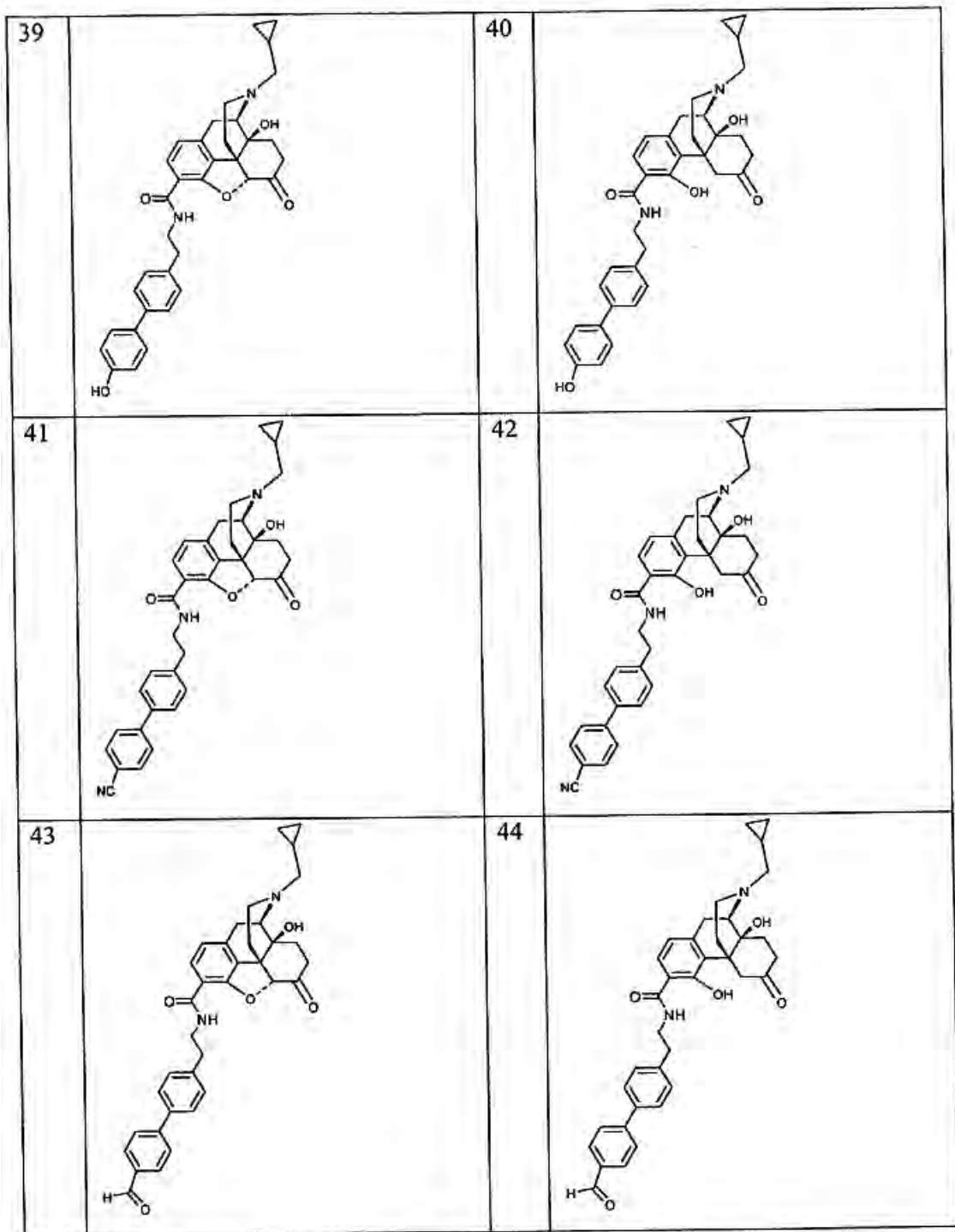
No	Estructura	No	Estructura
1		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

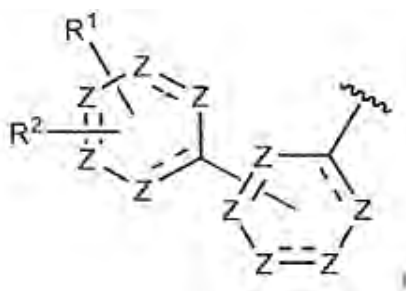








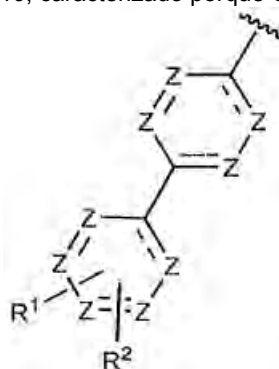
10. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Cy-R¹R² tiene la fórmula



donde Z es CR¹⁰ o N, con la condición de que

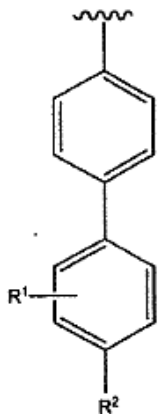
- a) en el punto de unión del anillo distal con el anillo proximal, Z debe ser C, y
- b) en los puntos de unión de R¹ y R², Z será CR¹ y CR², respectivamente.

- 5 **11.** Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque Cy-R¹R² tiene la fórmula:



donde uno de R¹ y R² está preferentemente en posición "para" en relación con B y el otro de R¹ y R² es hidrógeno.

- 10 **12.** Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque Ar² es fenilo y uno de R¹ y R² está en posición "para" en relación con B, donde Cy-R¹R² preferentemente es de fórmula:



- 13.** Formulación farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 **14.** Composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un método de prevención o tratamiento de una afección o enfermedad asociada a la unión de los receptores opioides en un paciente que lo necesita, seleccionándose dicha enfermedad o afección preferentemente de entre el grupo consistente en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de la motilidad intestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia, inflamación, osteoartritis y drogadicción.

- 5 **15.** Composición para su uso según la reivindicación 14, caracterizada porque dicha drogadicción se selecciona entre adición a la heroína, cocaína, nicotina, anfetamina o alcohol, o porque dicha afección es dolor y la composición comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un opiode, o porque dicha afección es osteoartritis y la composición comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un opiode.