

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 245**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/26** (2006.01)

**C07D 221/28** (2006.01)

**C07D 489/00** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 08797495 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2190819**

54 Título: **Carboxamidas cuaternarias opioides**

30 Prioridad:

**09.08.2007 US 954960 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.10.2016**

73 Titular/es:

**RENSELAER POLYTECHNIC INSTITUTE  
(100.0%)  
J BLDG. 110 8TH STREET  
TROY, NY 12180, US**

72 Inventor/es:

**WENTLAND, MARK, P.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 586 245 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

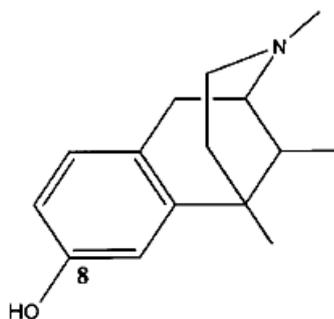
## Carboxamidas cuaternarias opioides

## CAMPO DE LA INVENCION

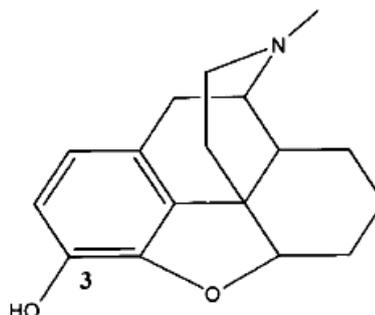
- 5 La invención se refiere a compuestos de unión a receptores opioides que son útiles para mejorar los efectos secundarios periféricos de los opiáceos terapéuticos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los opiáceos han sido objeto de una profunda investigación desde el aislamiento de la morfina en 1805, identificándose miles de componentes que tienen actividad opiácea o similar a la de los opiáceos. Muchos compuestos que interaccionan con los receptores de opioides, incluyendo aquellos utilizados para producir analgesia (por ejemplo morfina) y para tratar la drogadicción (por ejemplo naltrexona y ciclazocina) en humanos, tienen una utilidad limitada debido a la escasa biodisponibilidad oral y 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 (etilceticiclazocina))] y el grupo 3-OH correspondiente en los morfinaños (por ejemplo morfina).



Numeración  
de benzomorfan



Numeración  
de morfinaño

- 20 La alta polaridad de estos grupos hidroxilo retrasa la absorción oral de las moléculas precursoras. Además, el grupo 8-(o 3-)OH es propenso a la sulfonación y la glucuronidación (metabolismo fase II), que en ambos casos facilitan la excreción rápida de los compuestos activos, lo que conduce desventajosamente a una corta vida media 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.
- 25 El documento DE2254298 A1 describe heteroarilmetil-normorfina, sus sales de adición de ácido, métodos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos. El documento GB 874217 A describe derivados de normorfina, en particular sales cuaternarias que tiene un catión, en asociación con un anión no tóxico, la preparación de estos compuestos que contienen un anión haluro mediante la reacción de normorfina o N-propil-, N-alil- o N-propargil-normorfina, o un derivado de acilo de éstas, con un haluro de alilo, propilo o propargilo, y composiciones farmacéuticas que contienen las sales. El documento US 2005/176645 A1 describe compuestos de hidrocodona resistentes al abuso y métodos para suministrar hidrocodona en forma de conjugados que liberan hidrocodona después de la administración oral, mientras que son resistentes al abuso por vías indirectas tales como inyección intravenosa ("*shooting*") y administración intranasal ("*esnifar*"). El documento US 4.176.186 A describe derivados cuaternarios de noroximorfona que evita o alivia los efectos secundarios de los analgésicos narcóticos que inhiben la motilidad intestinal sin interferir en su actividad analgésica. El documento ES 2121553 A1 se refiere a endoperóxidos de morfina con grupos funcionales en las posiciones C-6 y C-14 del anillo de C y a un método para obtener estos endoperóxidos de morfina, donde la fotooxidación de sales cuaternarias de alcaloides de morfina con un sistema alcoxidieno en el anillo de C, como tebaína y oripavina, produce endoperóxidos. El documento US 4.032.529 A se refiere a productos intermedios y procesos útiles en la preparación de 2,6-metano-3-benzazocinas N-alkiladas-8-aminadas que son útiles como analgésicos fuertes. El documento WO 97/25331 A da a conocer derivados de morfinaños condensados con monoheterociclo sustituido, que son agonistas y antagonistas potentes y selectivos de los opioides delta y que son útiles como analgésicos y para tratar estados patológicos que normalmente se pueden tratar con agonistas y antagonistas del receptor opioide delta. El documento WO 2007/022535 A

describe profármacos de principios activos que contienen al menos una funcionalidad amina, fenol, ácido carboxílico o tiol.

La patente US 6.784.187 (de Wentland) reveló que el OH fenólico de los opioides podría ser sustituido por CONH<sub>2</sub>. En la serie de opioides de ciclazocina se demostró que la 8-carboxamidociclazocina (8-CAC) tenía una alta afinidad por los receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ . En estudios *in vivo*, la 8-CAC mostró una alta actividad antinociceptiva y una duración de acción mucho más larga que la de la ciclazocina (15 horas frente a 2 horas) al ser administradas en ambos casos a ratones en dosis de 1 mg/kg ip.

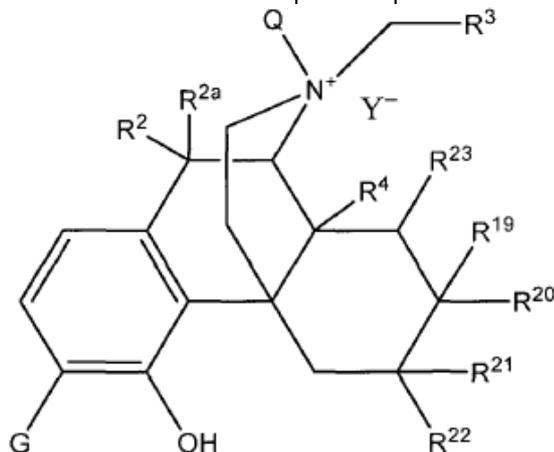
Además, el documento WO 02/36573 A describe 8-carboxamido-2,6-metano-3-benzazocinas, es decir morfinaos sustituidos con carboxamida, que son útiles como analgésicos, agentes antidiarreicos, anticonvulsivos, antitusivos, medicamentos anticocaína y antiadicción. Wentland, M.P. y col. mencionan variantes de ciclazocina en posición 8, en los que el 8-OH fenólico se sustituyó por grupos tioamida, amidina, guanidina, urea y tiourea (Wentland MP, Sun X, Bu Y, Lou R, Cohen DJ, Bidlack JM, 2005: Redefining the structure-activity relationships of 2,6-methano-3-benzazocines. Parte 3: 8-Thiocarboxamido and 8-thioformamido derivatives of cyclazocine. Bioorg Med Chem Lett 15(10):2547-51). En este estudio se ha informado de una alta afinidad por los receptores opioides en el caso de los análogos de 8-CSNH<sub>2</sub> y 8-NHCHS, lo que indica que estos grupos son isostéricos no solo con el 8-OH, sino también con derivados de ciclazocina 8-CONH<sub>2</sub> y 8-NHCHO previamente sintetizados.

Ya se conocen derivados cuaternarios del antagonista de opioides naltrexona para prevenir o aliviar los efectos secundarios de analgésicos narcóticos que inhiben la motilidad intestinal, como la morfina y opiáceos relacionados, sin influir negativamente en la actividad analgésica del analgésico narcótico. Por ejemplo, en la patente US 4.176.186 (de Goldberg y col.) se dio a conocer la metilnaltrexona. Sin embargo, la dosis requerida para prevenir o inhibir los efectos secundarios de inhibición de la motilidad intestinal es relativamente alta. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar compuestos con una mayor actividad a dosis más bajas.

## 25 SUMARIO DE LA INVENCION

Ahora hemos descubierto que es posible preparar derivados de sales de naltrexona cuaternarias que reemplazan al grupo 8-(o 3-)hidroxilo por una serie de pequeños residuos neutros y polares (definidos aquí excluyendo hidroxilo y alcoxi inferior), como grupos carboxamida, tiocarboxamida, hidroxiamidina y formamida. Además, también hemos descubierto que el nitrógeno de la carboxamida puede estar sustituido con grupos bastante grandes y relativamente apolares. Todos estos compuestos presentan una excelente de unión a opioides y poseen una actividad antagonista opioide periférica entre buena y excelente. No sólo las carboxamidas de morfinao, benzomorfinano aquí descritas tienen una alta afinidad por los receptores opioides, algunos compuestos que contienen pequeños residuos neutros y polares, como los grupos carboxamida, tiocarboxamida, hidroxiamidina y formamida aquí descritos, en lugar de OH, presentan una acción duradera, son mucho menos susceptibles al metabolismo fase II y generalmente tienen una mayor biodisponibilidad oral.

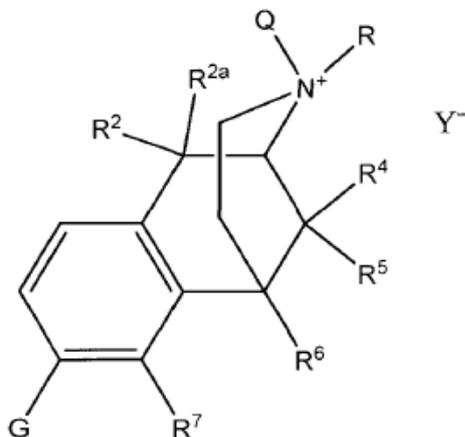
Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



donde

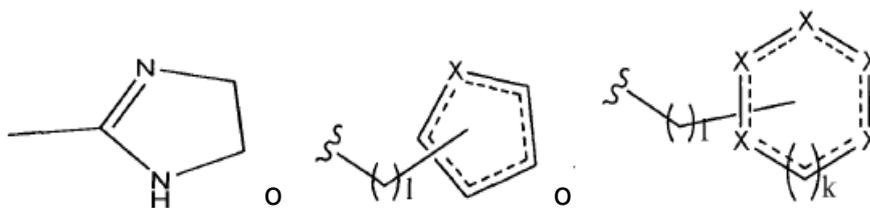
40 G se selecciona entre CONH<sub>2</sub> y CSNH<sub>2</sub>;

- Y es un contraión farmacéuticamente aceptable;
- Q se selecciona entre alquilo y bencilo;
- R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son ambos hidrógeno o R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> juntos son =O;
- 5 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo y tetrahidrofuranilo;
- R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) sustituido con hidroxilo o carbonilo;
- R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- R<sup>20</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 10 R<sup>21</sup> es hidrógeno;
- R<sup>22</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> juntos forman un sustituyente carbonilo o vinilo;
- R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>23</sup> es hidrógeno, metilo, o R<sup>19</sup> y R<sup>23</sup> juntos forman un segundo enlace.
- 15 Los compuestos aquí descritos, incluyendo los compuestos de la invención, son útiles para mejorar los efectos secundarios de los opiáceos terapéuticos. Éstos incluyen estreñimiento, náuseas/vómitos (emesis), supresión de la tos, pruritis, disforia y retención urinaria. Los compuestos dados a conocer aquí, incluyendo los compuestos de la invención, también pueden ser útiles para mejorar la función intestinal posoperatoria que puede estar relacionada o no con un tratamiento con opiáceos.
- 20 En un aspecto, la presente solicitud describe 2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamidas y derivados de 2,6-metano-3-benzazocin-8-carboxamida de fórmula:



donde

- 25 G se selecciona entre residuos neutros polares y, en particular, se puede 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. Preferentemente, G se puede seleccionar entre CONH<sub>2</sub> y CSNH<sub>2</sub>.
- 30 Por ejemplo, G puede ser -CH<sub>2</sub>Z (siendo Z un residuo neutro polar, como CH<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>), -CN, -NR<sub>b</sub>SO<sub>2</sub>-R<sub>c</sub>, -C(=W)R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>COR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>CSR<sub>b</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>b</sub>-Q<sub>a</sub>-R<sub>c</sub>, (C=W)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(O)OR<sub>a</sub>, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, como



donde l es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; k es 0, 1 o 2; X es C, N, S u O y  $\text{---}$  representa un enlace simple o doble;

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> se seleccionan, independientemente en cada caso, entre:

- 5            hidrógeno;  
 arilo; arilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido;  
 heterociclo o heterociclo sustituido; y  
 alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, o cicloalqueno sustituidos o no sustituidos, conteniendo en  
 cada caso 0, 1, 2, o 3 o más heteroátomos seleccionados entre O, S, o N;  
 10            alternativamente, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub>, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o  
 heterociclo sustituido;  
 Q<sub>a</sub> no está presente o se selecciona entre (C=O), (SO<sub>2</sub>), (C=NH), (C=S) o (CONR<sub>a</sub>);  
 W es O, S, NOR<sub>a</sub> o NR<sub>a</sub>;  
 Y es un contraión farmacéuticamente aceptable; por ejemplo, Y puede ser tartrato, citrato, cloruro o  
 15            metanosulfonato;  
 Q es un grupo alifático o aromático sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, por ejemplo un  
 alquilo sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, (por ejemplo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)), alqueno (por  
 ejemplo, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), alquino (por ejemplo, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), arilo, heteroarilo, heterociclilo,  
 arilalquilo (por ejemplo, donde el arilo es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y alquilo es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)), arilalqueno,  
 20            arilalquino o heteroarilalquilo (por ejemplo bencilo). En una realización, Q es alquilo o bencilo;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, hidroxilo, amino o  
 alcoxi (preferentemente hidrógeno), o R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> juntos son =O;

R se selecciona entre hidrógeno o un grupo alifático o aromático sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, incluyendo alquilo inferior, alqueno, arilo, heterociclilo, bencilo, hidroxialquilo y -CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

- 25            R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, arilo, heterociclilo, bencilo e hidroxialquilo,  
 incluyendo cicloalquilo y vinilo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior o un grupo alifático o aromático sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, incluyendo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) sustituido con hidroxilo o carbonilo (por ejemplo oxo), preferentemente hidrógeno y 3-oxo-5-ciclopentil-1-pentano;

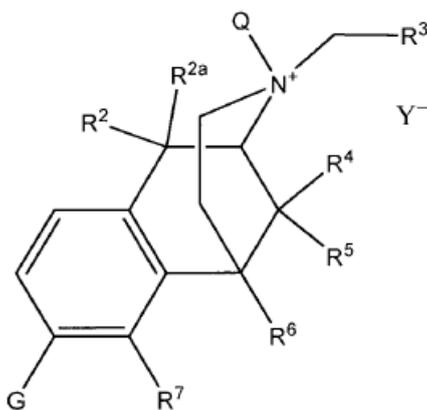
- 30            R<sup>5</sup> es hidrógeno o un alquilo inferior sustituido o no sustituido, preferentemente alquilo inferior no sustituido,  
 preferentemente metilo o etilo;

R<sup>6</sup> es un alquilo inferior sustituido o no sustituido, preferentemente alquilo inferior no sustituido, preferentemente metilo o etilo;

- 35            R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior o un grupo alifático o aromático sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, preferentemente hidrógeno o hidroxilo; o G, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y/o R<sup>7</sup> juntos puede formar de uno a tres anillos o más, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional, y/o Q y R<sup>3</sup> juntos puede formar de uno a tres anillos o más, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional, y/o Q y R<sup>2</sup> juntos puede formar de uno a tres anillos o más, teniendo dichos anillos una sustitución adicional opcional.

Subclases de la estructura anterior incluyen:

- 40            II. 2,6-metano-3-benzazocinas de la estructura mostrada más arriba, donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> no forman anillos adicionales;



II

donde G, Q, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y/o R<sup>7</sup> tienen los significados arriba definidos.

Preferentemente, R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo, y tetrahidrofuranilo;

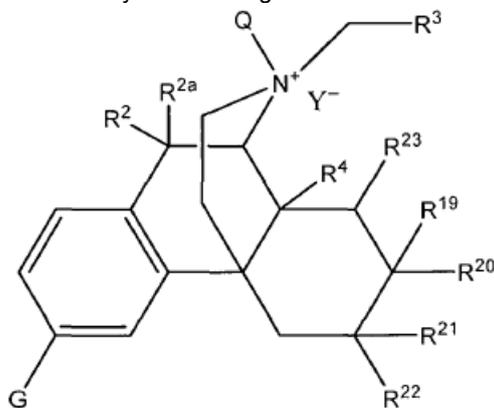
- 5 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) sustituido con hidroxilo o carbonilo;

R<sup>5</sup> es alquilo inferior;

R<sup>6</sup> es alquilo inferior; y

R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno e hidroxilo.

- 10 IIIa. morfinaños donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman un anillo y R<sup>7</sup> es hidrógeno:



IIIa

G, Q, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba definidos y R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son hidrógeno o un grupo alifático o aromático sustituido o no sustituido, o juntos pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico.

- 15 Preferentemente, R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo inferior;

R<sup>20</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior e hidroxilo(alquilo inferior);

R<sup>21</sup> es hidrógeno;

R<sup>22</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; o

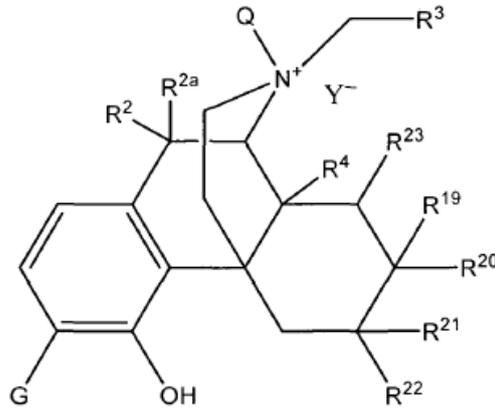
R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> juntos forman un sustituyente carbonilo (=O) o vinilo (=CH<sub>2</sub>);

o  $R^4$  y  $R^{21}$  juntos forman un anillo;

$R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y acilo ( $C_1-C_6$ ); y

$R^{23}$  es hidrógeno, alquilo (por ejemplo metilo), o  $R^{19}$  y  $R^{23}$  juntos forman un segundo enlace.

IIIb. morfinaños donde  $R^5$  y  $R^6$  forman un anillo y  $R^7$  es hidroxilo:

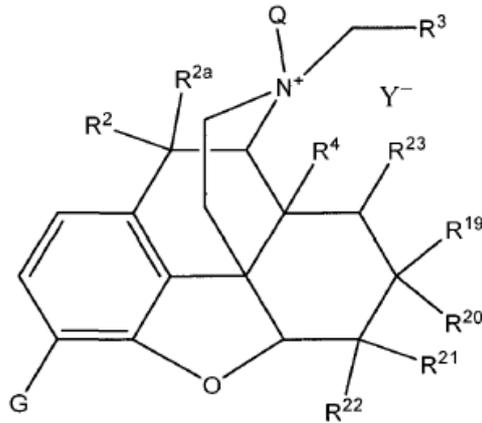


IIIb

5

donde G, Q, Y,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  tienen los significados arriba definidos.

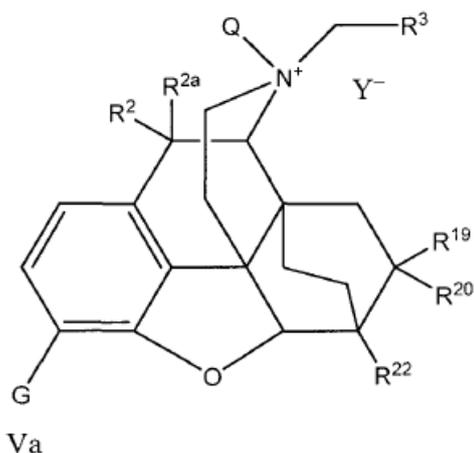
IV. morfinaños donde  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  forman dos anillos:



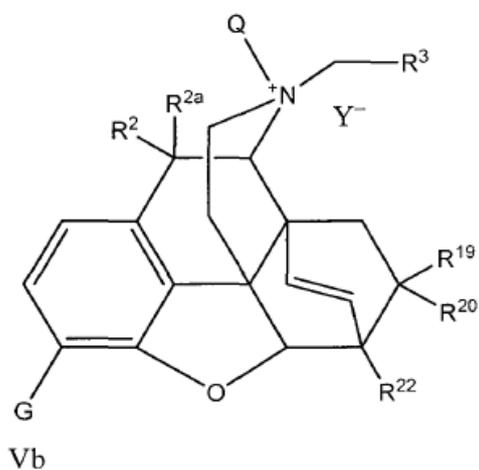
IV

donde G, Q, Y,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  tienen los significados arriba definidos.

10 V. morfinaños donde  $R^4$  y  $R^{11}$  forman un sexto anillo adicional, que puede estar saturado o insaturado (pero no ser completamente aromático):



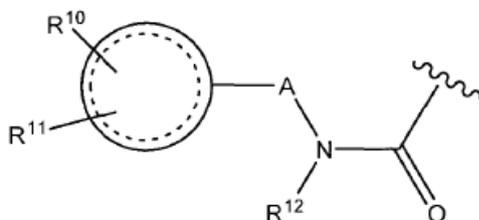
o



donde G, Q, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> tienen los significados arriba definidos.

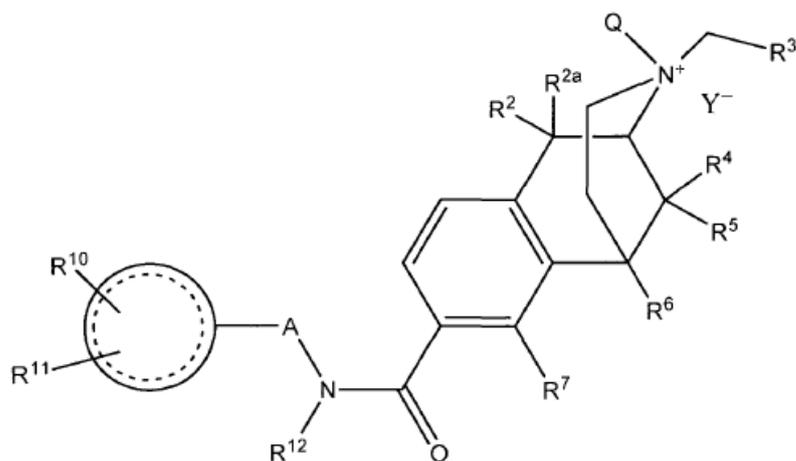
- 5 Además de las subclases principales, existen compuestos que un experto en la materia reconoce como estrechamente relacionados con las subclases principales, pero que son difíciles de describir en una estructura de Markush común, por ejemplo compuestos donde uno o más grupos R (por ejemplo R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y/o R<sup>7</sup>) poseen un grupo de una de las fórmulas arriba descritas, formando así un compuesto dimérico o heterodimérico. Como tal, se considera que un "sustituyente" o anillo formado por dos o más variables incluye dichos compuestos diméricos o heterodiméricos. Alternativa o adicionalmente, un sustituyente de uno o más grupos R puede ser un grupo morfino sustituido, como naltrexona, metil-naltrexona o un grupo seleccionado entre los Gráficos 1-3 mostrados más abajo, y similares.
- 10

En otro aspecto, la presente solicitud describe compuestos relacionados con los anteriores donde G tiene la fórmula:



15

Estos compuestos tienen las fórmulas:



VI

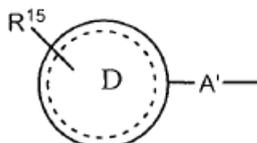
donde



es un residuo arilo o heteroarilo con uno a tres o más anillos y A es un enlace o un engarce, como  $(CH_2)_n$ , en el que uno o más  $CH_2$  pueden estar sustituidos con  $-O-$ , cicloalquilo o  $-CR^{1a}R^{1b}$ ;

- 5  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquiltio inferior;

$R^{10}$  es hidrógeno o uno o dos sustituyentes, incluyendo, por ejemplo, residuos seleccionados independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$  y



haloalcoxi ( $C_1-C_6$ ) y alquiltio ( $C_1-C_6$ );



- 10  $R^{11}$  es H o es un residuo arilo o heteroarilo de uno a tres anillos;

$A'$  es un engarce, como  $(CH_2)_m$ , pudiendo sustituirse uno o más  $CH_2$  por  $-O-$ , cicloalquilo,  $-CR^{1a}R^{1b}$ ,  $-C(=O)-$  o  $-NH-$ ;

$R^{12}$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior;

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

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

n es un número entero de 1 a 6; y

Q, Y,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  tienen el significado arriba definido.

Preferentemente, Q se selecciona entre alquilo y bencilo.

- 20 En una realización, A es diferente de  $CH_2$ .

Las subclases de la anterior estructura (VI) incluyen clases paralelas a las arriba resumidas, por ejemplo 2,6-metano-3-benzazocinas, en las que R4, R5, R6 y R7 no forman anillos adicionales; morfinanos en los que R5 y R6 forman un anillo; morfinanos en los que R5, R6 y R7 forman dos anillos; y morfinanos en los que R4 y R21 forman un sexto anillo, que puede estar saturado o insaturado.

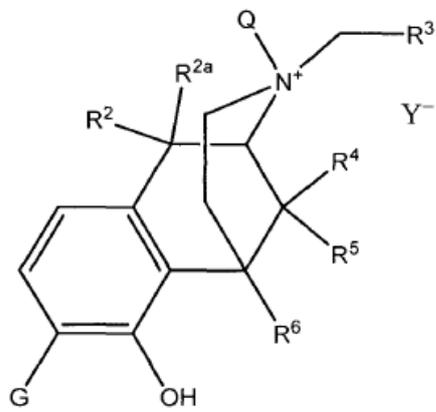
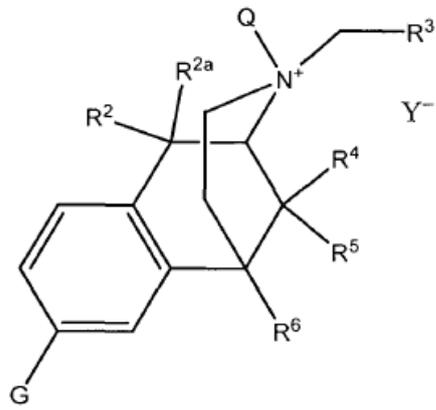
## 5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1: es un gráfico del porcentaje de diarrea en función de la dosis, que muestra la inhibición del bloqueo por morfina de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones tratados con el Compuesto 6 (administración intraperitoneal y oral).
- 10 Figura 2: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 6 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo *tail flick* (administración intraperitoneal y oral).
- Figura 3: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 6 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo de placa caliente (administración intraperitoneal y oral).
- 15 Figura 4: es un gráfico de la dosis en función del tiempo en minutos, que muestra los resultados farmacocinéticos del Compuesto 6 en diversas formas de administración.
- Figura 5: es un gráfico del porcentaje de diarrea en función de la dosis, que muestra la inhibición del bloqueo por morfina de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones tratados con el Compuesto 12 (administración intraperitoneal y oral).
- 20 Figura 6: es un gráfico del porcentaje de diarrea en función de la dosis, que muestra la inhibición del bloqueo por morfina de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones tratados con el Compuesto 14 (administración intraperitoneal y oral).
- Figura 7: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 12 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo *tail flick* (administración intraperitoneal y oral).
- 25 Figura 8: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 14 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo *tail flick* (administración intraperitoneal).
- Figura 9: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 12 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo de placa caliente (administración intraperitoneal y oral).
- 30 Figura 10: es un gráfico de la latencia de respuesta (en segundos) en función de la dosis, que muestra los efectos del Compuesto 14 en la analgesia inducida por morfina en el ensayo de placa caliente (administración intraperitoneal y oral).

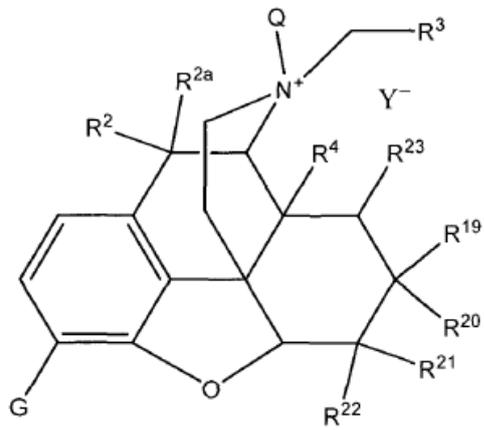
## 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los hidroxilos fenólicos de LOS derivados de benzomorfanos y morfinanos se pueden convertir químicamente en carboxamidas mediante una vía simple, flexible y conveniente descrita en las patentes US 6.784.187 y 7.057.035 y en la Publicación de Solicitud de Patente N° US 2007/0021457 A1.

En un aspecto, la presente solicitud describe compuestos de fórmula

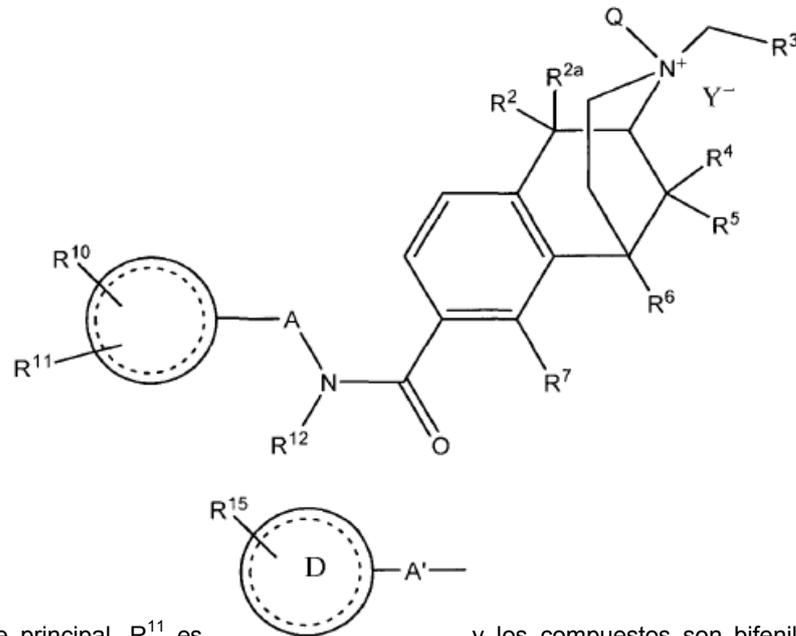


y



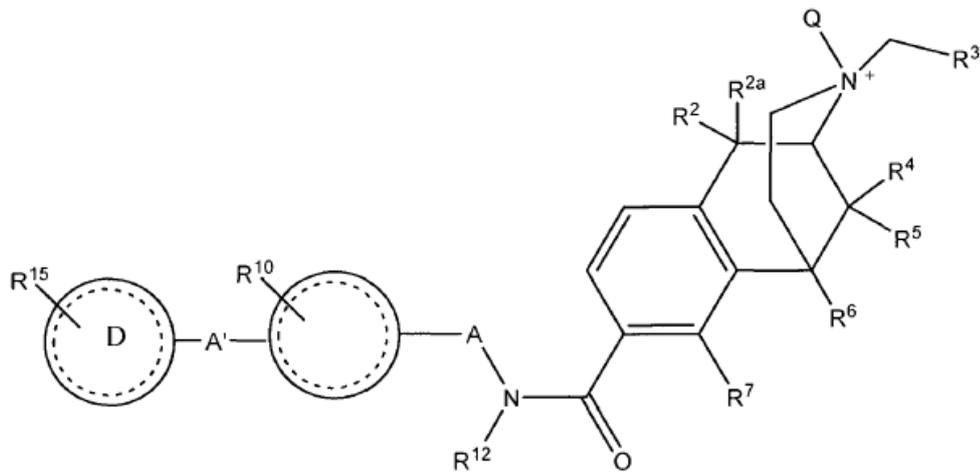
y diversos derivados o modificaciones de estos compuestos.

- 5 En otro aspecto la presente solicitud describe compuestos de fórmula



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

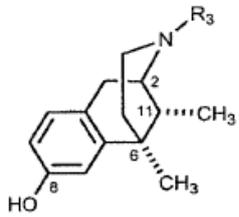
y los compuestos son bifenilos, diaril éteres y



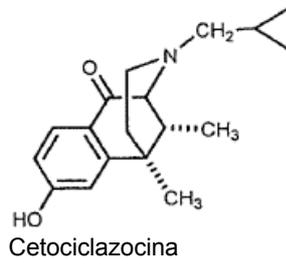
- 5 En la técnica se sabe que los compuestos que son agonistas  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  tienen actividad analgésica; los compuestos que son agonistas  $\mu$  selectivos tienen actividad antidiarreica y son útiles para el tratamiento de la discinesia; los antagonistas  $\mu$  y los agonistas 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

- 15 Los siguientes gráficos muestran ligandos de receptores opioides con una alta afinidad conocida. La sustitución de OH por G en estos compuestos puede producir compuestos que presentan una actividad similar y mejor biodisponibilidad. La presente descripción también incluye la cuaternización de los siguientes compuestos sustituidos con G.

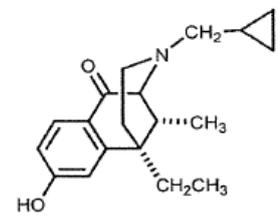
**Gráfico 1. Ligandos de los Receptores Opioides Benzomorfinanos (también conocidos como 2,6-metano-3-benzazocinas)**



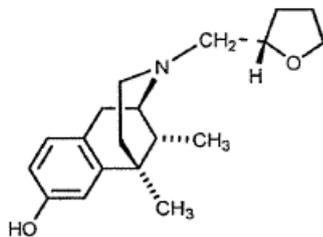
Ciclazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$   
 Metazocina,  $R_3 = \text{CH}_3$   
 Fenazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$   
 SKF 10.047,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$   
 Pentazocina,  $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$   
 (todas racémicas)



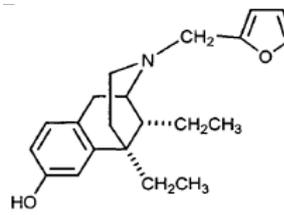
Cetociclazocina



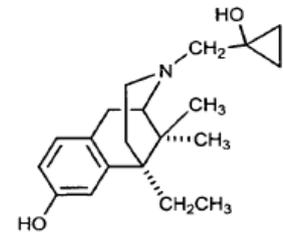
Etilcetociclazocina (EKC)



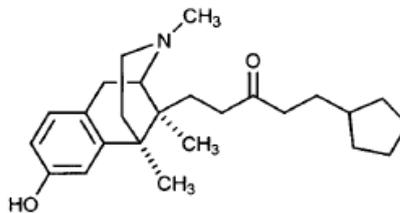
MR2034 - estructura de núcleo "Merz" (opt. activa)



MR2266

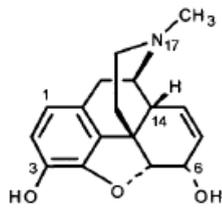


Bremazocina

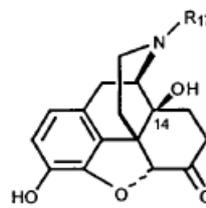


WIN 44.441

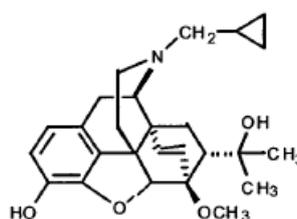
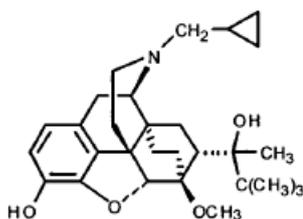
**Gráfico 2. Ligandos de Receptor de Opioides Morfina y Morfinanos**



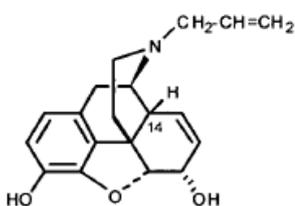
Morfina



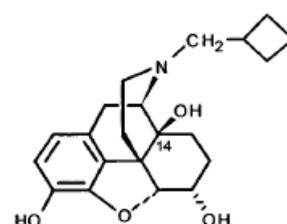
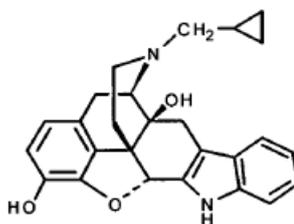
Naltrexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C}_3\text{H}_5$   
 Naloxona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$   
 Nalmexona;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$   
 Oximorfona;  $R_{17} = \text{CH}_3$



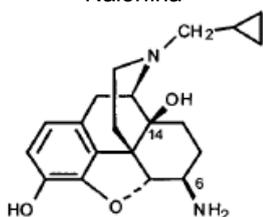
Buprenorfina



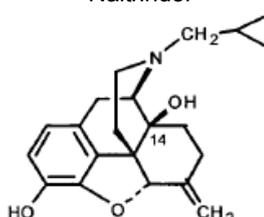
Diprenorfina  
Etorfina (N-Me; n-Pr vs Me)



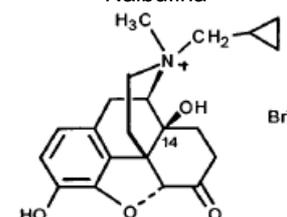
Nalorfina



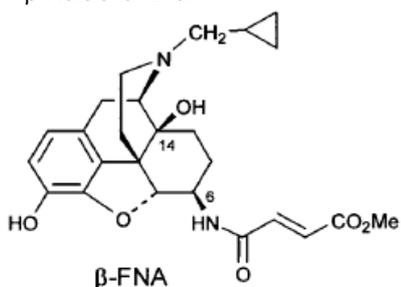
Naltrindol



Nalbufina



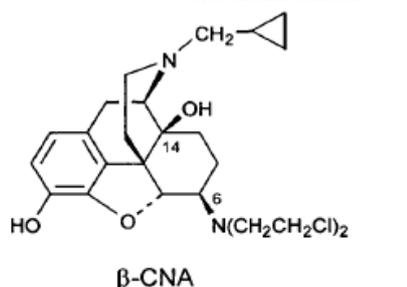
$\beta$ -Naltrexamina



Nalmefeno

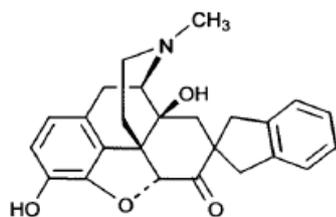


Metilnaltrexona

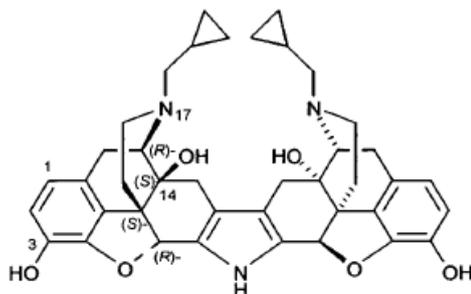


$\beta$ -FNA

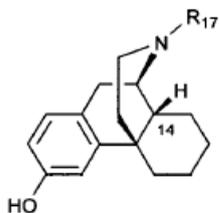
$\beta$ -CNA



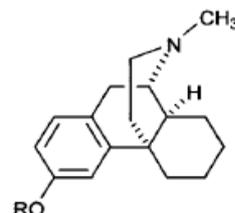
SIOM (agonista  $\delta$ )



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

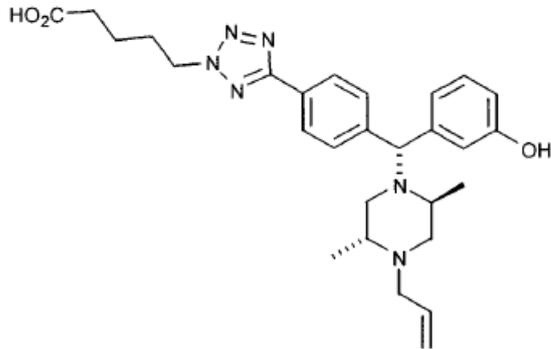


Levorfanol;  $R_{17} = \text{CH}_3$   
Ciclorfanol;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C-C}_3\text{H}_5$   
MCL 101;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C-C}_4\text{H}_7$   
Butorfanol;  $R_{17} = \text{CH}_2\text{-C-C}_4\text{H}_7$   
y 14-OH  
Núcleo híbrido de Merz-morfinano;  
 $R_{17} = \text{CH}_2\text{(S)-tetrahidrofurfurilo}$

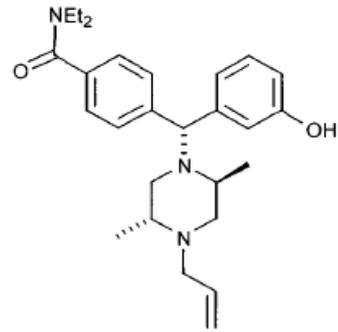


Dextrometorfanol;  $R = \text{CH}_3$   
Dextrofanol;  $R = \text{H}$   
(nota - estereoquímica "opuesta")

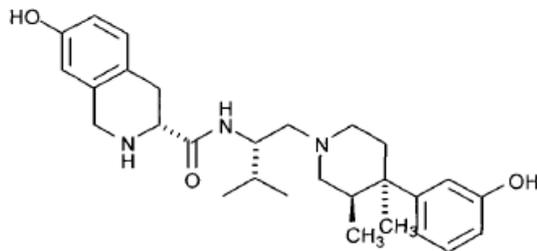
**Gráfico 3. Diversos Ligandos de Receptor Opiode**



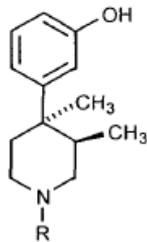
Número de Registro 216531-48-5



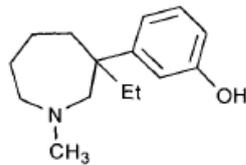
Número de Registro 155836-52-5



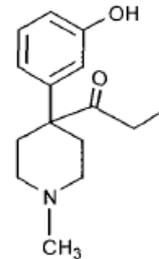
Número de Registro 361444-66-8



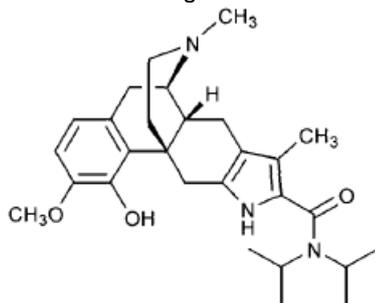
- R = CH<sub>3</sub>; Número de Registro: 69926-34-7
- R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>;  
Número de Registro: 119193-09-8
- R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>Ph)CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;  
Número de Registro: 156130-44-8
- R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH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



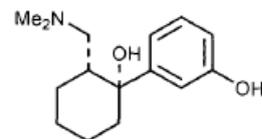
Meptazinol  
Número de Registro 59263-76-2



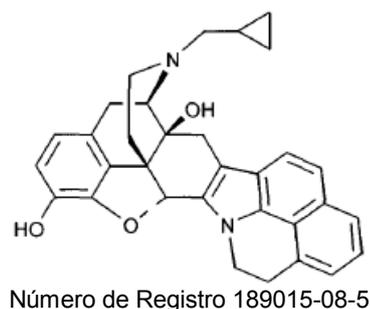
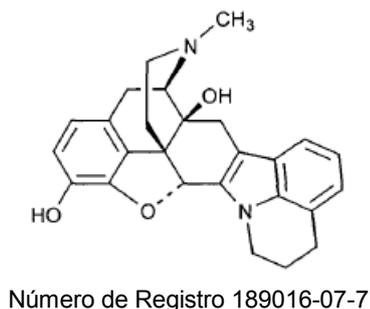
Cetobemidona  
Número de Registro 469-79-4



Número de Registro 177284-71-8



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



- En Aldrich, J. V. "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. M.E. Wolff, John Wiley & Sons 1996, páginas 321-44, se describen otros ligandos de receptores opioides. En todos los compuestos anteriores, excepto en dos, hay un OH fenólico simple que debe ser sustituido por G tal como se da a conocer aquí. En la norbinaltorfimina y 361444-66-8 hay dos OH fenólicos, estando sustituido cualquiera de los dos o los dos por G. Del mismo modo, cualquiera de los dos nitrógenos amino o ambos pueden estar cuaternizados. Por tanto, la presente descripción incluye un proceso para modificar ligandos de opioides que contienen una o más fracciones hidroxilo y nitrógenos amino que incluye la sustitución de uno o más grupos hidroxilo por un grupo amida u otro grupo neutro polar, y la cuaternización del o de los nitrógenos amino y productos producidos mediante el proceso.

Los compuestos dados a conocer aquí, incluyendo los compuestos de la invención, son útiles para bloquear o invertir los efectos secundarios de opiáceos no mediados por el SNC. Un efecto secundario particular que se mejora es la inhibición de la motilidad gastrointestinal.

#### Definiciones

- Los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones a lo largo de toda esta especificación.
- El término "alquilo" incluye estructuras hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y combinaciones de las mismas. Una combinación sería, por ejemplo, ciclopropilmetilo. El término "hidrocarburo" se refiere a cualquier sustituyente consistente en hidrógeno y carbono como únicos constituyentes elementales. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-butilo y t-butilo, ciclobutilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son aquellos de C<sub>20</sub> o menos. Los cicloalquilos son un subgrupo de los alquilos e incluyen grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 o más átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y similares.
- El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo acíclico insaturado que contiene al menos un enlace doble. Estos grupos tienen de 2 a 10 o más átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono y de forma especialmente preferente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen propileno, buteno-1-ilo, isobuteno, penteno-1-ilo, 2- metilbuteno-1-ilo, 3-metilbuteno-1-ilo, hexeno-1-ilo, hepteno-1-ilo y octeno-1-ilo, alcadienos y similares.
- El término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo acíclico insaturado que contiene al menos un enlace triple. Estos grupos tienen de 2 a 10 o más átomos de carbono, preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono y de forma especialmente preferente de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen propino, butino-1-ilo, pentino-1-ilo, butino-2-ilo, 3-metilbutino-1-ilo, hexino-1-ilo, heptino-1-ilo y octino-1-ilo, y similares.

Los términos "cicloalquilo" o "cicloalqueno" significan un grupo alicíclico en un anillo (o sistema de anillo fusionado) de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 6 o más átomos de carbono. Ejemplos de grupos alicíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y similares.

- 5 El término "oxaalquilo" se refiere a grupos alquilo donde uno o más carbonos han sido sustituidos por oxígeno. Ejemplos incluyen metoxipropoxi, 3,6,9-trioxadecilo y similares.

- 10 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 a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

- 15 El término "acilo" se refiere a formilo y a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 o más átomos de carbono con una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturados, insaturados y aromáticos y combinaciones de los mismos, unidos a la estructura precursora a través de una funcionalidad carbonilo. Uno o más carbonos del grupo acilo pueden sustituirse por nitrógeno, oxígeno o azufre, o dos hidrógenos pueden estar sustituidos o interrumpidos por oxígeno, siempre que el punto de unión con la estructura precursora se mantenga en el carbonilo. Algunos ejemplos incluyen acetilo, benzóilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y similares. La expresión "acilo inferior" se refiere a grupos que contienen de uno a seis o más carbonos, por ejemplo cuatro.

- 20 Los términos "arilo" y "heteroarilo" significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; un sistema de anillo bicíclico aromático o heteroaromático de 9 o 10 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o un sistema de anillo tricíclico aromático o heteroaromático de 13 o 14 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno, y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.

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

- 30 El término "heterociclo" significa un grupo cicloalquilo o arilo donde uno a dos o más de los carbonos se han sustituido por un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos constituyen un subgrupo de heterociclos. Ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (denominado normalmente metilendioxifenilo cuando se encuentra en forma de sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares.

- 35 Alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc. sustituido se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo donde hasta tres o más átomos de H de cada grupo se han sustituido por halógeno, haloalquilo, alquilo, acilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo inferior, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi, carboxi, carboalcoxi (también designado alcoxycarbonilo), alcoxycarbonilamino, carboxamido (también designado alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo (también designado oxo), acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroximino, alcoximino, oxaalquilo, aminosulfonilo, tritilo, amidino, guanidino, ureido y benciloxi.

- 45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales cuyo contraión se deriva de ácidos y bases no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de una base farmacéuticamente aceptables para los compuestos de la presente invención incluyen ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y, dado que los compuestos poseen un grupo amonio cuaternario, agua (que oficialmente suministra el anión hidróxido). Ejemplos de contraiones incluyen hidróxido, acetato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, bicarbonato, bisulfato, carbonato, canforsulfonato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, glutamato, glicolato, bromuro, cloruro, isetionato, lactato, maleato, malato, mandelato, metanosulfonato, mucato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, p-toluensulfonato, acetamidobenzoato, adipato, alginato, aminosalicilato, anhidrometilencitrato, ascorbato, aspartato, edetato de calcio, canforato, camsilato, caprato, caproato, caprilato, cinamato, ciclamato, dicloroacetato, edetato (EDTA), edisilato, embonato, estolato, esilato, fluoruro, formato, gentisato, gluceptato, glucuronato, glicerofosfato, glicolato, glicilarsanilato, 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.

5 Cuando los compuestos contienen un grupo ácido, los compuestos pueden estar en forma de zwitteriones. Sales de adición de una base farmacéuticamente aceptables adicionales adecuadas para los compuestos de la presente invención incluyen amonio, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sales orgánicas de sodio y zinc preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Otras sales de adición de base incluyen las sales preparadas a partir de: arecolina, arginina, bario, benetamina, benzatina, betaína, bismuto, clemizol, cobre, deanol, dietilamina, dietilaminoetanol, epolamina, 10 etilenodiamina, férrica, ferrosa, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, imidazol, isopropilamina, mangánica, manganosa, metilglucamina, morfolina, morfolinaetanol, n-etilmorfolina, n-etilpiperidina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trolamina y trometamina.

15 Los compuestos de la invención son sales y, por tanto, tendrán contraiones. Los contraiones de la invención son contraiones farmacéuticamente aceptables, más específicamente ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, haluros, sulfatos, fosfatos, nitratos y compuestos orgánicos aniónicos. Los haluros incluyen yoduro, bromuro, cloruro y combinaciones de éstos.

20 Un experto en la materia entenderá que si un compuesto de la invención se prepara en forma de sal (por ejemplo una de yodo), ésta se puede convertir fácilmente en otra sal (por ejemplo una sal de bromo) pasándola a través de una columna de intercambio aniónico.

25 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 morfinanos y benzomorfanos es el agente antinociceptivo más potente, mientras que el isómero dextrógiro puede ser útil como agente antitusivo o antiespasmódico. Se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver empleando técnicas 30 convencionales. Cuando los compuestos aquí descritos contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a no ser que se especifique de otro modo, los compuestos incluyen tanto los isómeros geométricos E como los isómeros geométricos Z. Del mismo modo, también están incluidas todas las formas tautoméricas.

35 La configuración del centro quiral recién creado en el nitrógeno está representado de forma arbitraria. En algunos casos, la representación puede sugerir R y en otros puede sugerir S. Estas representaciones no deben ser consideradas como indicativas de una determinación de la estereoquímica absoluta. Se observará que en la alquilación del nitrógeno para formar una molécula quiral probablemente existirá una preferencia por un isómero (como en la mayoría de los casos). En algunos casos en los que hemos examinado la quiralidad, la configuración R predomina en N, y el diastereoisómero recuperado después de la recristalización tiene la configuración R en N. Es de suponer que también se puede formar una cantidad limitada de la 40 configuración opuesta y que ésta puede permanecer en el agua madre. Si así se desea, es posible recuperar o producir el isómero y/o cualquier mezcla racémica o diastereoisomérica mediante técnicas bien conocidas por los especialistas. Además, también son posibles varios carbonos quirales. A no ser que se especifique expresamente otra cosa en la reivindicación, las reivindicaciones abarcan los dos o todos los isómeros y mezclas, independientemente de que la reivindicación emplee una fórmula que represente la quiralidad de un 45 centro.

#### Abreviaturas

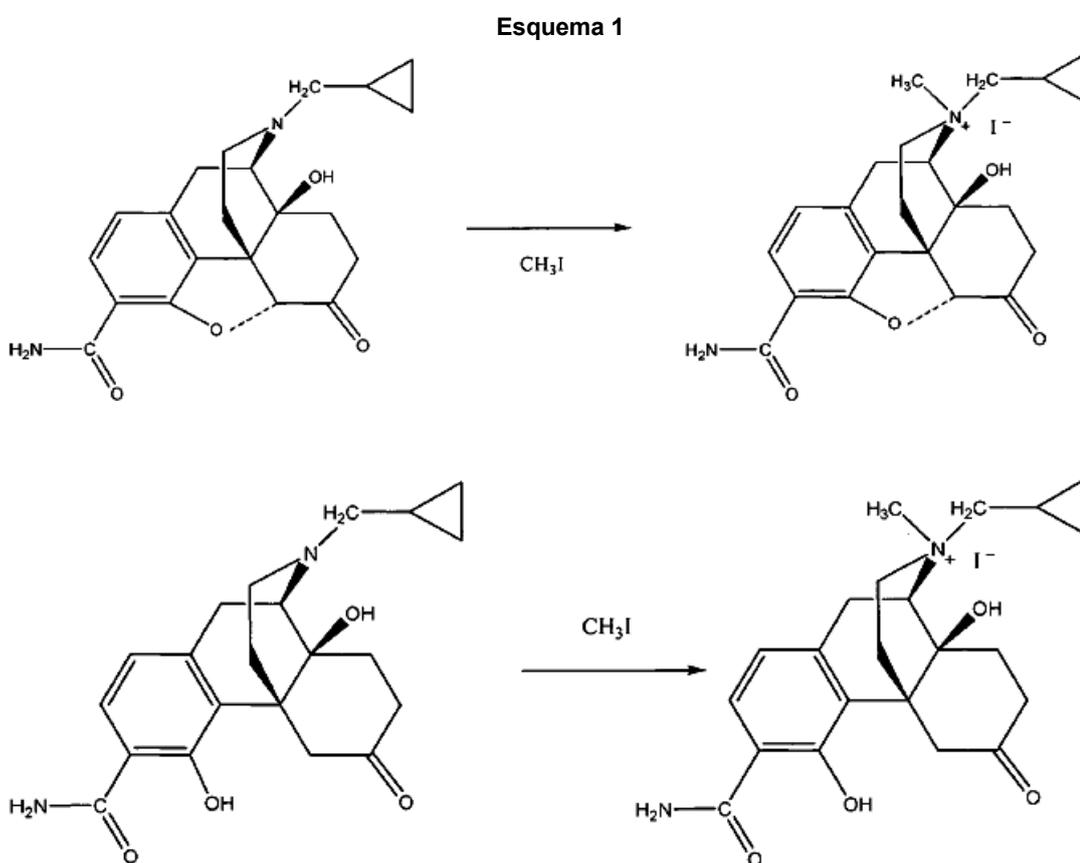
50 En la primera edición de cada volumen del Journal of Organic Chemistry aparece una lista exhaustiva de abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos (es decir, personas con una experiencia ordinaria en la técnica). La lista se presenta normalmente en una tabla titulada "Lista Estándar de Abreviaturas". Las siguientes abreviaturas y términos tienen en todo el documento los significados indicados:

Ac	=	acetilo
BNB	=	ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico
Boc	=	t-butiloxi carbonilo
Bu	=	butilo
c-	=	ciclo
55 CHO	=	ovario de hámster chino

	DAMGO	= Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH <sub>2</sub> OH
	DBU	= diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	= diclorometano = cloruro de metileno = CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
5	DEAD	= azodicarboxilato de dietilo
	DIC	= diisopropilcarbodiimida
	DIEA	= N,N-diisopropiletil amina
	DMAP	= 4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
10	DMSO	= sulfóxido de dimetilo
	DOR	= receptor opioide delta
	DPPF	= 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	DVB	= 1,4-divinilbenceno
	EC <sub>50</sub>	= concentración de un fármaco que produce un 50% de efecto
15	EEDQ	= 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
	EGTA	= ácido etilenglicol tetraacético
	E <sub>máx</sub>	= efecto máximo (de un fármaco)
	Fmoc	= 9-fluorenilmetoxicarbonilo
	GC	= cromatografía de gases
20	GI	= gastrointestinal
	HATU	= hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HOAc	= ácido acético
	HOBt	= hidroxibenzotriazol
	IC <sub>50</sub>	= concentración de un fármaco que produce un 50% de inhibición
25	I <sub>máx</sub>	= inhibición máxima (de un fármaco)
	IP	= intraperitoneal
	IV	= intravenoso
	KOR	= receptor opioide kappa
	Me	= metilo
30	mesyl	= metanosulfonilo
	mNTX	= metil-naltrexona
	MOR	= receptor opioide mu
	MRL	= latencia de respuesta máxima
	MTBE	= metil t-butil éter
35	NMO	= óxido de N-metilmorfolina
	NOESY	= espectroscopía de efecto Overhauser nuclear
	PD	= farmacodinámica(s)
	PEG	= polietilenglicol
	PGE <sub>2</sub>	= prostaglandina E <sub>2</sub>
40	Ph	= fenilo
	PhOH	= fenol
	PfP	= pentafluorofenol
	PK	= farmacocinética(s)
	PO	= administración oral
45	PPTS	= p-toluensulfonato de piridinio
	PyBroP	= hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio
	ta	= temperatura ambiente
	sat.	= saturado
	s-	= secundario
50	SC	= subcutáneo
	t-	= terciario
	TBDMS	= t-butildimetilsililo
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
55	TMOF	= ortoformato de trimetilo
	TMS	= trimetilsililo
	tosyl	= p-toluensulfonilo
	Trt	= trifenilmetilo
	U50.488	= agonista κ

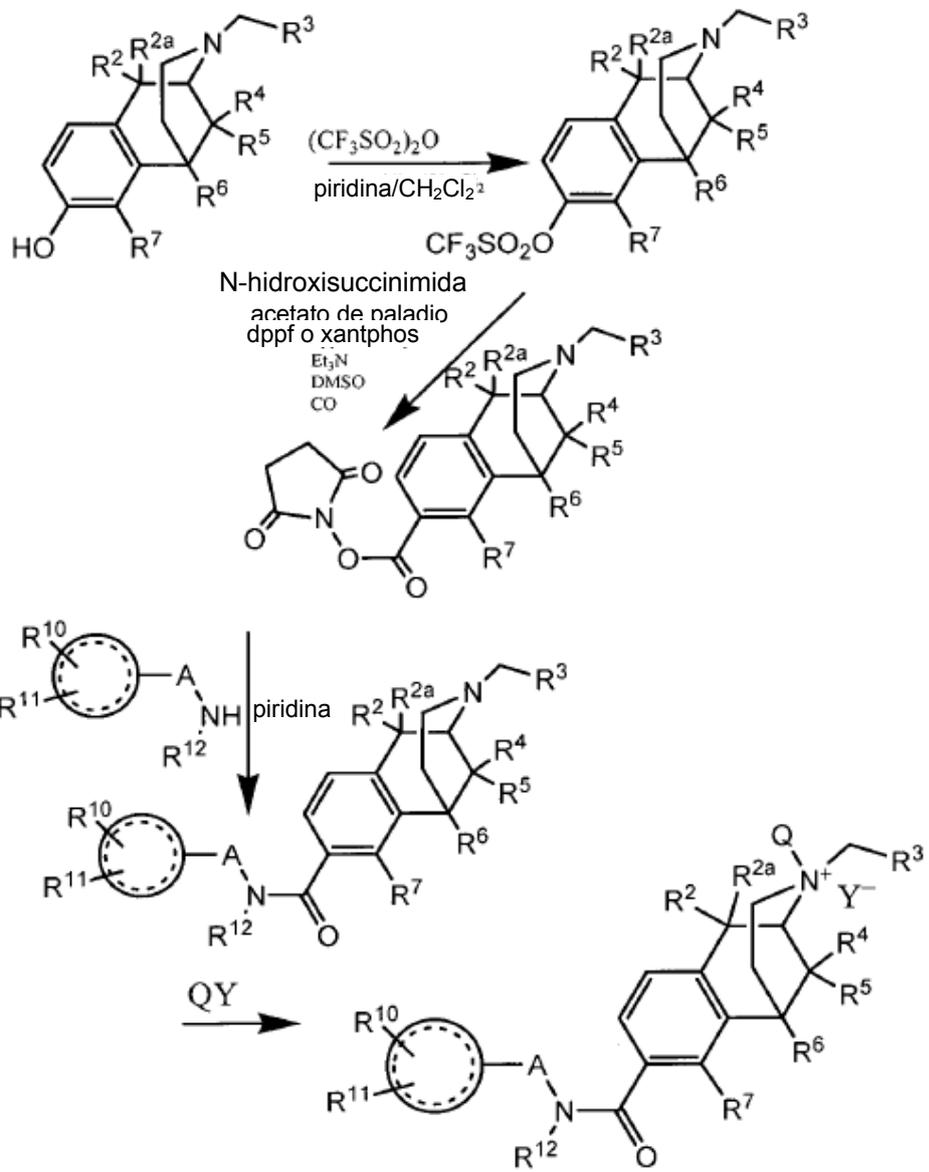
60 Puede ocurrir que algunos grupos del sustrato de interés requieran protección y desprotección durante la conversión del fenol en el biósterio deseado o la cuaternización. A lo largo de toda esta solicitud aparece terminología relacionada con la "protección" y "desprotección" de funcionalidades y con funcionalidades "protegidas". Esta terminología es entendida por los expertos en la técnica y se utiliza en el contexto de procesos que implican un tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En este contexto, un grupo

- protector se refiere a un grupo utilizado para enmascarar una funcionalidad durante un paso de proceso 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 retirar 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, la persona con una experiencia común puede imaginar fácilmente qué grupos serían adecuados como "grupos protectores". En manuales estándar en el campo de la química, como *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W.Greene [John Wiley & Sons, Nueva York, 1991] se analizan grupos adecuados para este fin.
- 10 Algunos compuestos preferentes tal como se dan a conocer aquí, incluyendo los compuestos de la invención, se prepararon mediante cuaternización de un precursor de amina terciaria con un agente de alquilación apropiado, por ejemplo sulfato o haluro de metilo:



Los compuestos de partida para preparar compuestos tal como se dan a conocer aquí, incluyendo los compuestos de la invención, se pueden sintetizar mediante una de las vías descritas en las patentes US 6.784.187 y 7.057.035, y en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. N° US 2007/0021457. Por ejemplo:

Esquema 2



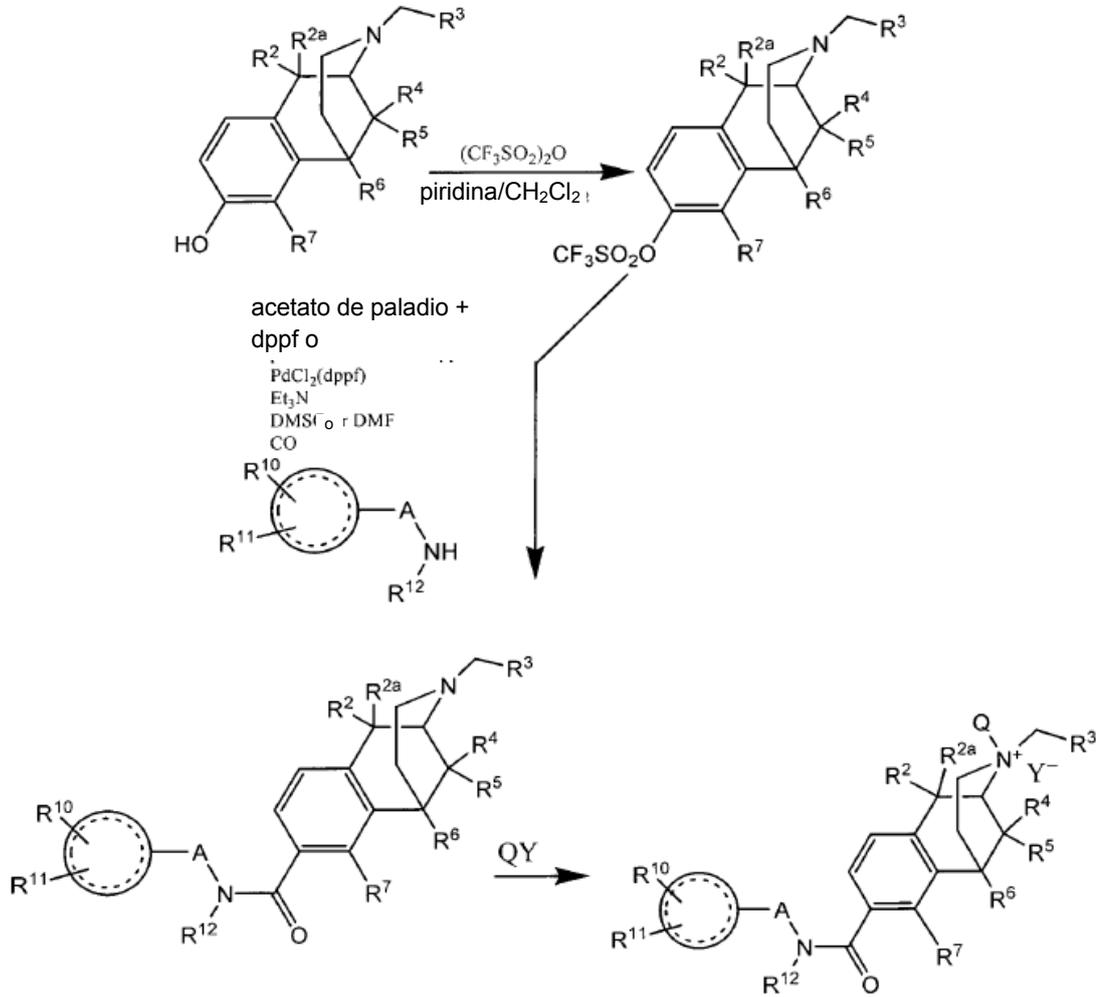
5

10

15

20

Esquema 3



5

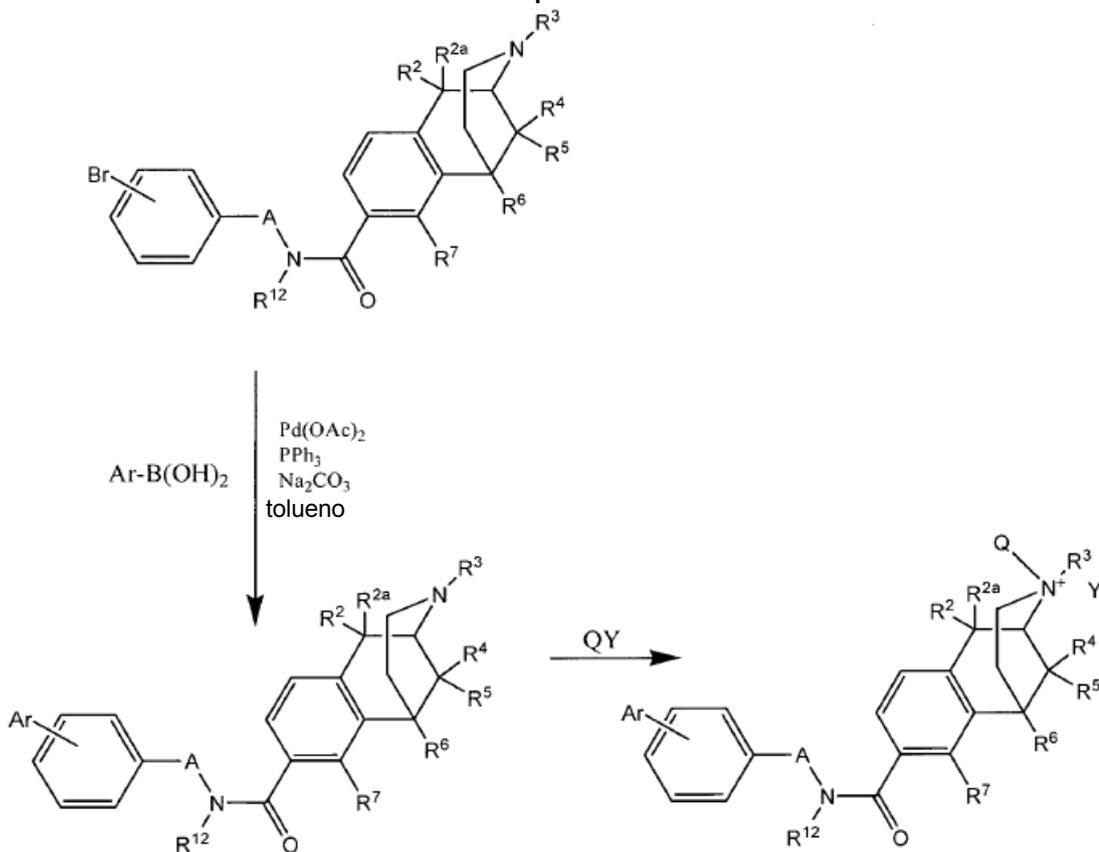
10

15

20

25

Esquema 4



Los productos intermedios éster de N-hidroxisuccinimida (3) mostrados en el Esquema 2 se pueden preparar con los procesos de la patente US 7.057.035. El éster de N-hidroxisuccinimida se somete después a reacción con la arilalquilamina apropiada (4) tal como se describe más abajo. En el Esquema 3 se muestra una alternativa en la que se emplea una carbonilación/amidación directa. Muchos compuestos diarilo se pueden preparar mediante el acoplamiento de Suzuki, mostrado en el Esquema 4.

#### Sección Experimental

Se han llevado a cabo estudios *in vitro* e *in vivo* con ejemplos de compuestos. *In vitro* define la actividad de unión y funcional de estas moléculas. Los estudios *in vivo* se llevaron a cabo para demostrar la actividad relativa del sistema nervioso periférico al central. En un ejemplo (Compuesto 6) se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos para ilustrar la capacidad para inhibir la diarrea inducida por el bloqueo de PGE<sub>2</sub> por la morfina.

#### Ensayos de Unión a Receptores Opioides

Nosotros hemos examinado afinidades de unión a receptores opioides de compuestos en esta serie. 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  $\kappa$  and  $\mu$  Opioid Receptors. J. Med. Chem. 2003, 46, 5162. Se incubaron proteínas de membrana de células CHO que expresaban de forma estable un tipo del receptor opioide humano con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 1 nM [<sup>3</sup>H]U69,593 ( $\kappa$ ), 0,25 nM [<sup>3</sup>H]DAMGO ( $\mu$ ) o 0,2 nM [<sup>3</sup>H]naltrindol ( $\delta$ ), en un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 a 25°C. Para el [<sup>3</sup>H]U69,593 y [<sup>3</sup>H]DAMGO se utilizaron tiempos de incubación de 60 minutos. Debido a una asociación más lenta del [<sup>3</sup>H]naltrindol con el receptor, con este radioligando se utilizó un tiempo de incubación de 3 horas. Las muestras incubadas con [<sup>3</sup>H]naltrindol también contenían MgCl<sub>2</sub> 10 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM. La unión no específica se midió mediante inclusión de naloxona 10  $\mu$ M. La unión se finalizó mediante filtrado de las muestras a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell nº 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 recomptaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecocint A. Para la unión de [<sup>3</sup>H]naltrindol y [<sup>3</sup>H]U69,593, los filtros se impregnaron con polietilimina al 0,1% durante al menos 60 minutos antes de su uso. Los valores IC<sub>50</sub> se calcularon mediante ajuste por

mínimos cuadrados con un análisis probit logarítmico. Los valores  $K_i$  de compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación  $K_i = (IC_{50})/1+S$ , donde  $S = (\text{concentración de radioligando})/(K_d \text{ de radioligando})$ . Los datos son el promedio  $\pm$  EEM de al menos tres experimentos realizados por triplicado.

#### *Ensayos de Unión GTP $\gamma$ S*

- 5 Los ensayos utilizados para seleccionar compuestos son similares a los previamente notificados por Wentland y col., "Redefining the structure-activity relationships of 2,6-methano-3-benzazocines. Part 4. Opioid receptor binding properties of 8-[N-(4'-phenyl)-phenethyl]carboxamido] analogues of cyclazocine and EKC" J. Med. Chem. 2006, 49, 5635. En un volumen final de 0,5 ml se incubaron 12 concentraciones diferentes de cada compuesto de ensayo con 15  $\mu\text{g}$  ( $\kappa$ ), 10  $\mu\text{g}$  ( $\delta$ ) o 7,5  $\mu\text{g}$  ( $\mu$ ) de membranas celulares de CHO que expresaban de forma estable el receptor opioide  $\kappa$  o  $\mu$  humano. El tampón de ensayo consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3  $\mu\text{M}$ , y NaCl 100 mM. La concentración final de  $[35\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  era 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante inclusión de GTP $\gamma\text{S}$  10  $\mu\text{M}$ . La unión se inició mediante la adición de las membranas. Después de 60 minutos de incubación a 30°C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n° 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM frío, pH 7,5, y se recontaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint. Los datos consisten en los valores medios  $E_{\text{max}}$  y  $EC_{50} \pm$  EEM de al menos tres experimentos independientes, realizados por triplicado. Para el cálculo de los valores  $E_{\text{max}}$ , la unión basal de  $[35\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  se ajustó al 0%. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides  $\mu$ , unas membranas de CHO que expresaban el receptor opioide  $\mu$  se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de 200 nM del DAMGO agonista de  $\mu$ . Para determinar la actividad antagonista de un compuesto sobre los receptores opioides  $\kappa$ , unas membranas de CHO que expresaban el receptor opioide  $\kappa$  se incubaron con el compuesto en presencia de 100 nM del agonista  $\kappa$  U50,488. Para determinar si un compuesto era un antagonista para los receptores  $\delta$ , unas membranas de CHO que expresaban el receptor  $\delta$  se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto de ensayo en presencia de 10 nM del agonista  $\delta$ -selectivo SNC 80.

La actividad antinociceptiva del opiáceo cuyos efectos secundarios se han de mejorar se evalúa mediante el método descrito por Jiang y col. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), página 1022].

- El efecto en la motilidad G.I. se evalúa mediante el método descrito por Gmerek, Debra E.; Cowan, Alan; Woods, James H. "Independent central and peripheral mediation of morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit in rats." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1986), 236(1), 8-13.

#### *Modelo PGE $_2$ de Motilidad Intestinal*

- Para evaluar los efectos de nuevos antagonistas opioides de acción periférica utilizamos un modelo PGE $_2$  (una prostaglandina) de motilidad intestinal. La PGE $_2$  induce diarrea en un plazo de 15 minutos después de una inyección intraperitoneal (IP) (0,1 mg/kg) en ratones. Un tratamiento previo (30 minutos) con morfina (1 mg/kg) bloquea este efecto. Nosotros analizamos la capacidad de los antagonistas de opioides de acción periférica para inhibir el bloqueo de la diarrea por morfina.

- Cada antagonista de opioide se analizó con morfina para establecer un antagonismo dosis-respuesta de la capacidad de la morfina para bloquear la diarrea inducida por PGE $_2$ . A unos ratones ( $n = 10$  / grupo) se les administró una inyección IP o una administración oral (PO) (por alimentación forzada) de un nuevo antagonista de opioides (0 - 3 mg/kg, IP; 0 - 30 mg/kg, PO) y los ratones se introdujeron en una jaula circular de plexiglás dividida en sectores (Baintree Scientific, Baintree, MA). Cada jaula circular dividida en sectores contiene hasta 10 ratones y tiene un diámetro de 21,5 cm y una altura de 7,5 cm. Las cámaras individuales tienen 5 cm (base) y 9 cm (longitud). Para los estudios iniciales se administró morfina (1 mg/kg, IP) 15 minutos después de la administración del nuevo antagonista de opioides y los ratones fueron devueltos a la jaula circular dividida en sectores. Treinta minutos después, los ratones se trataron con PGE $_2$  (0,1 mg/kg, IP) y de nuevo fueron devueltos a la jaula circular dividida en sectores. Durante la observación final, la presencia o ausencia de diarrea se registró 15 minutos después de la administración de la PGE $_2$ . Los ratones solo fueron analizados una vez. Los grupos de control positivo consistieron en solución salina-solución salina (10 ml/kg, IP) y solución salina-morfina y todos los resultados se compararon con el grupo de tratamiento de solución salina-morfina. Los datos representan el porcentaje de ratones con diarrea inducida por PGE $_2$  en el momento de la observación final.

#### *Ensayo de Antinocicepción Tail Flick*

- La antinocicepción frente a estímulos térmicos agudos se evaluó utilizando un aparato de *tail flick* comercial (Columbus Instruments, Columbus, OH). El ensayo *tail flick* está previsto principalmente como un ensayo de respuesta reflexiva periférica. En este modelo estándar, los ratones se inmovilizan con cuidado y su cola se

sitúa sobre un haz térmico. Una vez encendido el haz (encendido instantáneo; 9,3 vatios), se registra el tiempo necesario para que se produzca un reflejo de retirada de la cola por coletazo. La latencia de respuesta máxima (MRL) se ajusta a 10 segundos para evitar una lesión térmica potencial asociada con unos tiempos de exposición más largos. Si no se produce ninguna respuesta después de 10 segundos, los ratones se  
5 retiran y se registra la latencia de respuesta máxima (MRL; 10 segundos).

La morfina (15 mg/kg, IP, administrada 45 minutos antes del análisis) produce una MRL o prácticamente una MRL. Cada antagonista de opioides se analizó con morfina para establecer un antagonismo dosis-respuesta de antinocicepción inducida por morfina en el ensayo *tail flick*. Primero se analizaron ratones (n = 10 / grupo) en el ensayo *tail flick* para determinar una respuesta de línea base. Los ratones se excluyeron del estudio si  
10 tenían un tiempo de respuesta en la línea base mayor de 10 segundos. A los ratones se les administraron diferentes dosis de un antagonista de opioides (IP o PO, 60 minutos antes del análisis en el ensayo *tail flick*). Quince minutos después se les inyectó morfina (IP, 15 mg/kg 45 minutos antes del análisis en el ensayo *tail flick*). Todos los resultados se comparan con la latencia de respuesta media del grupo de tratamiento con solución salina-morfina.

#### 15 *Ensayo de Antinocicepción por Placa Caliente*

La antinocicepción frente a estímulos térmicos agudos se evaluó utilizando un aparato de placa caliente comercial (Columbus Instruments, Columbus, OH). El ensayo de placa caliente está previsto como un ensayo de nocicepción supraespal. El procedimiento de placa caliente implica colocar cada ratón sobre una  
20 superficie caliente y activar un cronómetro. Los ratones se dispusieron individualmente sobre una placa caliente (25,4 cm x 25,4 cm rodeada por una caja acrílica para impedir que el animal escape); temperatura superficial = 55°C) y se registró la latencia de respuesta, consistente en lamerse cualquiera de las dos patas traseras. La latencia de respuesta máxima (MRL) se ajustó a 60 segundos para evitar una lesión térmica potencial asociada con tiempos de exposición más largos. El ratón es retirado de la superficie caliente cuando se lame una pata trasera en respuesta al calor o una vez transcurridos 60 segundos. La latencia de respuesta  
25 se registra y el ratón es devuelto a su jaula original.

La morfina (15 mg/kg, IP, administrados 45 minutos antes del ensayo) produce una MRL o prácticamente una MRL. Cada antagonista de opioide se ensayó con morfina para establecer un antagonismo dosis/respuesta de antinocicepción inducida por morfina. Primero se analizaron ratones (n = 10 / grupo) para determinar una  
30 respuesta de línea base. Los ratones se excluían del estudio si tenían un tiempo de respuesta en la línea base mayor de 30 segundos. A los ratones se les administraron después diferentes dosis de un antagonista de opioides (IP o PO, 60 minutos antes de analizarlos en el ensayo de placa caliente). Quince minutos después se les inyectó morfina (IP, 15 mg/kg 45 minutos antes de analizarlos en el ensayo de placa caliente). Todos los resultados se comparan con la latencia de respuesta media del grupo de tratamiento con solución salina-morfina.

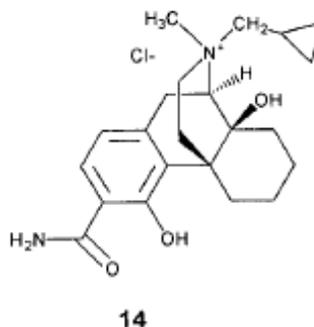
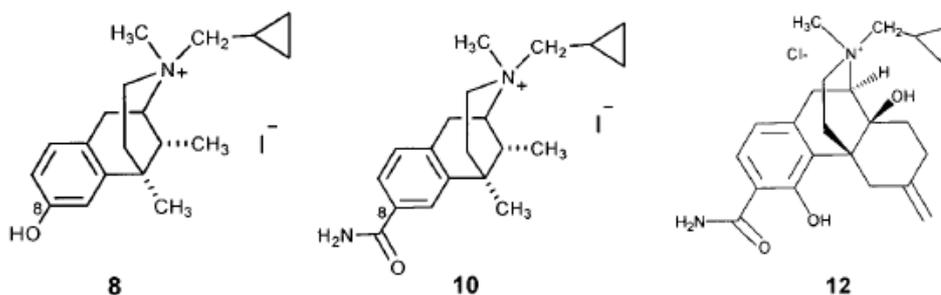
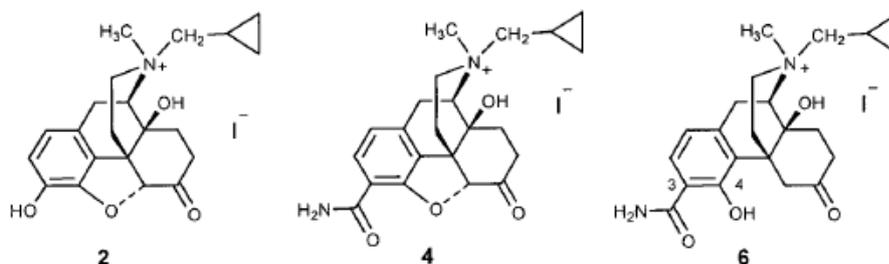
35 **Métodos para la evaluación PK del Compuesto 6 (véase más abajo).** A los animales se les administraron dosis del ejemplo de compuesto y se recogieron muestras de sangre durante 2 horas utilizando el siguiente método. A las ratas se les anestesió brevemente con un 1-2% de isoflurano y se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 250 ml de sangre total) de una vena caudal lateral en tubos que contenían EDTA. Los tubos se centrifugaron a 10K x g durante 2 minutos para separar el plasma. El plasma se introdujo mediante  
40 pipeta en viales de microcentrífuga y se almacenó a -80°C hasta la determinación de los niveles plasmáticos mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas/ espectrometría de masas (LC-MS/MS) (modificación de Baranczewski y col., 2006). El límite inferior de cuantificación (LOQ) para estos estudios era de 1,0 ng/ml y el coeficiente de variación para los ensayos era < 4,4%. Para cada punto temporal se calculó la concentración media del compuesto del ejemplo en plasma. Si un valor era menor que el LOQ se le  
45 asignaba un valor cero.

Además, se desarrolló un ensayo bioanalítico que se cualificó para la medición del ejemplo de compuesto en plasma de rata. El procedimiento implicaba el análisis de un extracto proteínico precipitado en acetonitrilo de plasma de rata mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento acoplada con un espectrómetro de masas PE/Sciex API 2000 (LC-MS/MS). Los patrones y controles de ensayo se prepararon añadiendo  
50 naltrexona a plasma en blanco (Sigma Chemical, St. Louis, MO) para obtener concentraciones de 100 ng/ml para patrones que se diluyeron adicionalmente durante cada análisis de muestra y 80 ng/ml, 40 ng/ml y 8 ng/ml para controles de ensayo. La extracción se llevó a cabo transfiriendo 100 ml de cada patrón, muestra y control en tubos de microcentrífuga que contienen 10 ml de patrón interno (1 mg/ml de hidrocodona en acetonitrilo) y 10 ml de tampón de bicarbonato de sodio 10 mM. Después se utilizaron 250 ml de acetonitrilo  
55 para precipitar la proteína, el sobrenadante claro se retiró, se concentró hasta sequedad y se reconstituyó con 100 ml de mezcla tampón en fase móvil. Para los análisis, 5 ml del extracto reconstituido se inyectaron en el sistema LC-MS/MS. La cromatografía de líquidos de alto rendimiento se realizó isocráticamente a temperatura ambiente utilizando una columna Waters C18 3.5m (XBridge, 2,1 x 50 mm i.d., Milford, MA). La

fase móvil consistía en acetato de amonio 10 mM, 0,1% tampón de hidróxido de amonio (pH 9,0 + 0,5) y acetonitrilo (45:55, v/v). El caudal era de 0,350 ml/min. Un API2000 (Applied Biosystems, Forest City, CA) triple cuadrupolo se equipó con una fuente Turbolon Spray. Las áreas de pico del m/z 342→324 para el ion de producto de naltrexona y el m/z 300→199 para el ion de producto del patrón interno se midieron utilizando el modo de ion positivo. La tensión de Ion Spray se ajustó a 4.500 V, el gas de nebulizador a 25 psi, el gas de calentador a 55 psi y la temperatura de sonda a 350°C. El análisis de datos se llevó a cabo utilizando *software Analyst* (Applied Biosystems, versión 1.2). Las curvas patrón se representaron gráficamente como la relación de área de pico (analito/IS) en función de la concentración nominal de analito con un factor de ponderación de 1/y. Las curvas patrón eran lineales en el intervalo entre 1 ng/ml y 100 ng/ml con un coeficiente de determinación ( $r^2$ ) > 0,990 ( $n = 10$ ). El LOQ para naltrexona se definió como 1 ng/ml. La exactitud y la precisión intradiarias se evaluaron mediante análisis de cada control de ensayo 80 ng/ml, 40 ng/ml y 8 ng/ml ( $n = 5$  en cada concentración) el mismo día. La exactitud se calculó como una relación porcentual entre la concentración medida y la concentración nominal y la precisión se expresó como el coeficiente de variación. La exactitud fue del 86%, el 100% y el 103%, y la precisión del 3,6%, el 2,9% y el 1,9%, respectivamente. La exactitud y la precisión intradiarias se evaluaron para cada control de ensayo 80 ng/ml, 40 ng/ml y 8 ng/ml en 10 pasadas diferentes ( $n = 26$  para cada muestra de control). La exactitud fue del 103%, el 103% y el 115%, y la precisión del 10,1%, el 14,1% y el 19,1%, respectivamente. La estabilidad de congelación y descongelación se determinó analizando muestras de control de ensayo en concentraciones de 80 ng/ml, 40 ng/ml y 8 ng/ml después de tres ciclos de congelación a -69°C y descongelación. La estabilidad se expresó como una relación porcentual entre la concentración medida y la concentración nominal. El % de recuperación fue del 97% en el ciclo 1, del 100% en el ciclo 2 y del 98% en el ciclo 3.

#### Resultados Experimentales

En el texto, las tablas y los gráficos, los compuestos (comp.) 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 se refieren a los siguientes compuestos, siendo los compuestos 6, 12 y 14 compuestos de acuerdo con la presente invención:



25

En la Tabla 1, las cantidades menores indican que un compuesto es más potente en ese receptor. Por ejemplo, el Compuesto 8 tiene una alta afinidad por el receptor  $\mu$  ( $K_i = 0,91$  nM), pero una afinidad mucho menor por el receptor  $\delta$  ( $K_i = 550$  nM).

TABLA 1: Afinidad de Unión - Comparación con Naltrexona

Compuesto	[ <sup>3</sup> H]DAMGO ( $\mu$ ) K <sub>i</sub> nM	[ <sup>3</sup> H]Naltrindol ( $\delta$ ) K <sub>i</sub> nM	[ <sup>3</sup> H]U69,593 (K) K <sub>i</sub> nM	K: $\mu$	K: $\delta$
Naltrexona	0,11 ± 0,006	60 ± 3,2	0,19 ± 0,005	0,6	3320
2	2,0 ± 0,27	900 ± 36	6,3 ± 0,46	0,32	143
4	37 ± 1/6	31% inh. a 10 $\mu$ m	210 ± 22	0,18	143
6	1,3 ± 0,13	280 ± 21	7,7 ± 0,90	0,17	-
8	0,91 ± 0,092	550 ± 36	5,8 ± 0,59	0,2	95
10	1,4 ± 0,19	360 ± 6,5	17 ± 1,2	0,082	21

5

En la Tabla 2, la IC<sub>50</sub> (que indica la actividad de antagonista) del Compuesto 6 es 52 nM en el receptor  $\mu$  y 7.800 en el receptor  $\kappa$ . Esto indica que el Compuesto 6 tiene una actividad inhibitora en  $\mu$  mayor que en el caso del receptor opioide  $\kappa$ . El Compuesto 6 no muestra ninguna propiedad de agonista sobre el receptor opioide  $\mu$  ni  $\kappa$ .

10

TABLA 2: Resultados del Ensayo Funcional GTP $\gamma$ S

Comp.	Mu				Kappa			
	Comp. solo		Con DAMGO		Comp. solo		Con U50,488	
	promedio ± EEM		promedio ± EEM		promedio ± EEM		promedio ± EEM	
EC50 (nM)	E <sub>max</sub> (%)	IC (50)	I <sub>max</sub> (%)	EC50 (nM)	E <sub>max</sub> (%)	IC (50)	I <sub>max</sub> (%)	
6	No aplicable	-0,28 ± 0,39	52 ± 20	96 ± 1,2	No aplicable	3,0 ± 2,6	7800 ± 530	88 ± 1,4

**Resultados in vivo con el Compuesto 6.** El compuesto 6 se evaluó en ratones utilizando el modelo PGE<sub>2</sub> de motilidad intestinal, los modelos *tail flick* y de placa caliente de antinocicepción utilizando dos vías de administración de fármaco (intraperitoneal (IP) y oral (PO)). La biodisponibilidad oral y subcutánea del Compuesto 6 también se estudió en ratas. Esta combinación de métodos permite la identificación de compuestos con una combinación de propiedades deseada: oralmente activos pero con una actividad en el SNC relativamente baja debido a una penetración limitada de la barrera hematoencefálica y/o una baja absorción desde el tracto gastrointestinal.

15

**Efectos del compuesto 6 en diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> en ratones.** A los ratones se les administró el Compuesto 6 utilizando las dos vías de administración IP y PO (Figura 1). Cada vía de administración condujo a una reversión dependiente de la dosis de los efectos de la morfina (nota: en este modelo la morfina inhibe la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub>). De forma importante, con dosis de 1-10 mg/kg en las dos vías de administración se observó una muy buena actividad de bloqueo de la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub>.

20

**Efectos del compuesto 6 en el ensayo de antinocicepción *tail flick* en ratones.** El ensayo *tail flick* consiste principalmente en una respuesta refleja periférica. Al ser administrado vía IP, el Compuesto 6 fue moderadamente efectivo en el bloqueo de los efectos analgésicos de la morfina. Sin embargo, en este ensayo y a diferencia del modelo PGE<sub>2</sub>, la administración oral del Compuesto 6 fue mucho menos efectiva en el bloqueo de los efectos de la morfina. Una dosis de 10 mg/ml de morfina no influía en la respuesta a la morfina y al ser evaluada en la dosis máxima (30 mg/kg), el efecto de la morfina solo se revertía parcialmente (Figura 2). Las diferencias observadas entre *tail flick* y PGE<sub>2</sub> son resultados deseados, indicando una acción más periférica y selectiva del intestino del Compuesto 6.

25

30

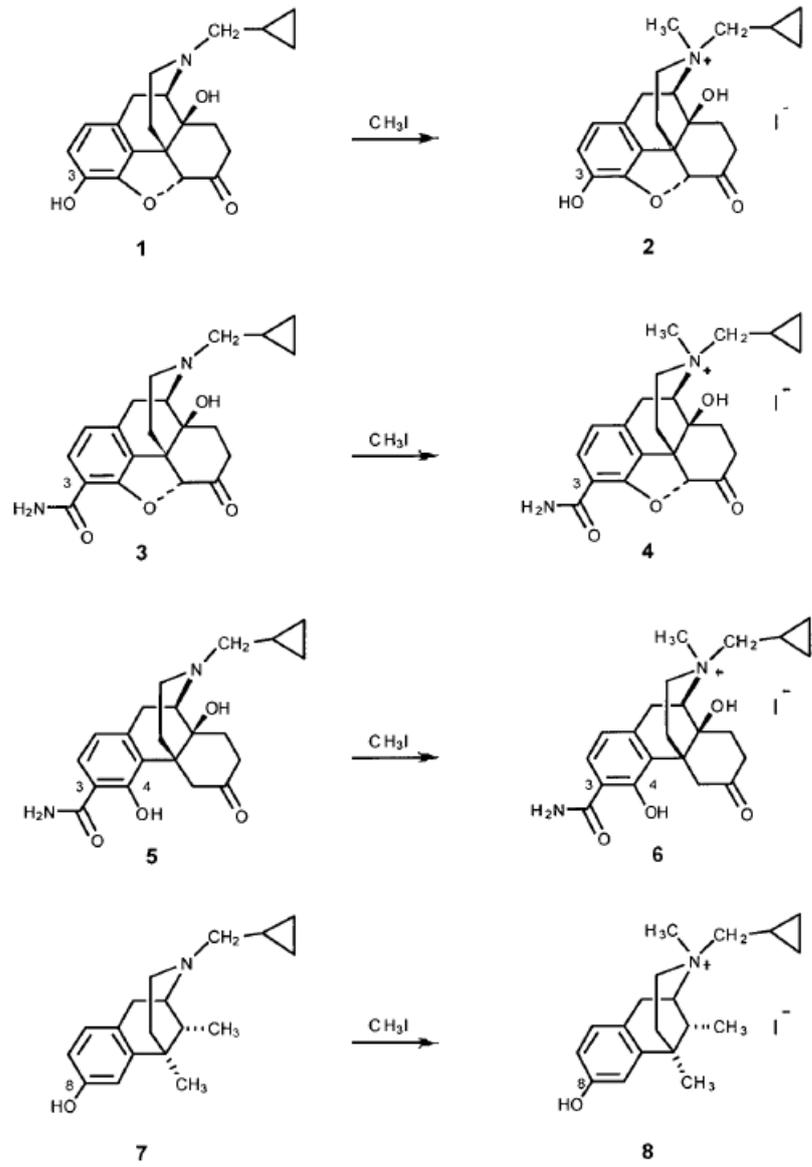
**Efectos del compuesto 6 en el ensayo de antinocicepción de placa caliente en ratones.** A diferencia del ensayo *tail flick*, se considera que la placa caliente refleja un ensayo de nocicepción supraespal. Al ser administrado vía IP, el Compuesto 6 fue marginalmente efectivo en el bloqueo de los efectos analgésicos de la morfina (Figura 3). Aunque existía una respuesta significativa a la dosis, incluso con dosis de 3 mg/kg solo se producía un cambio de aproximadamente 20-25% con respecto a la respuesta a la morfina de línea de base. Al ser administrado por vía oral en dosis hasta 30 mg/kg, el Compuesto 6 no tenía ningún efecto en la respuesta a la morfina. Este es un resultado muy positivo, que indica que la administración oral del Compuesto 6 tendría la capacidad de revertir las acciones adversas periféricas de opiáceos sin influir en sus efectos terapéuticos centrales y en la médula espinal.

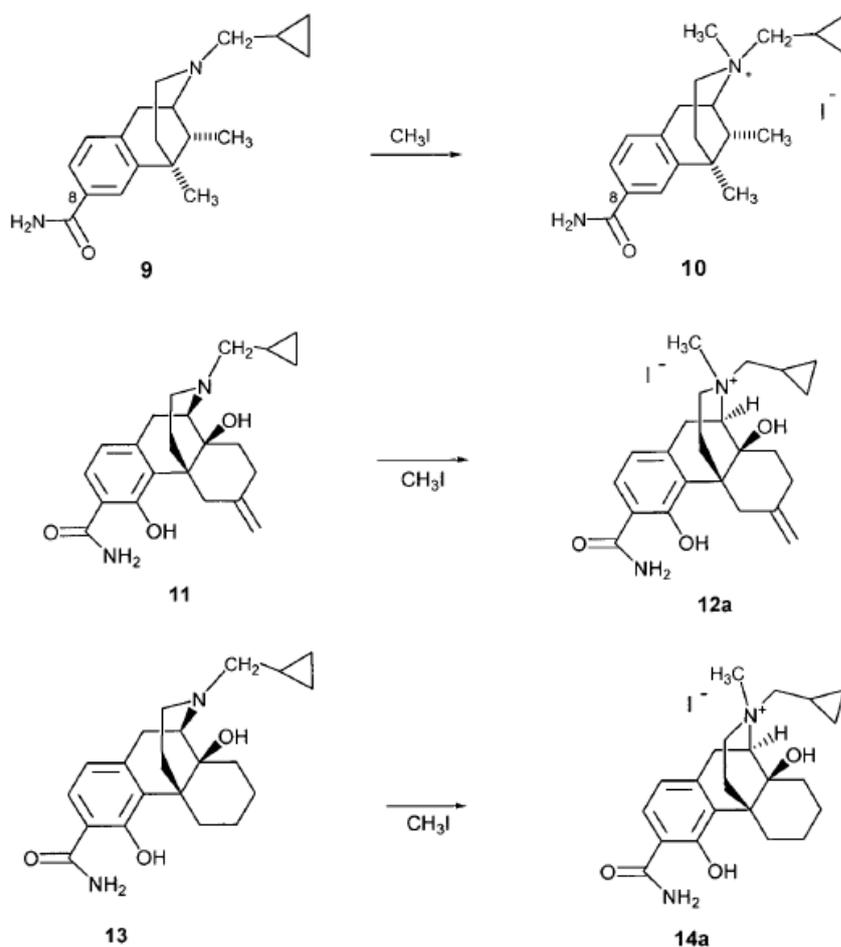
35

40

**Evacuación farmacocinética (PK) del Compuesto 6 en ratas.** Para investigar la posible relación entre las respuestas farmacodinámicas (PD) (capacidad para bloquear efectos de la morfina en los 3 modelos

- animales utilizados) y las concentraciones en sangre del Compuesto 6 siguiendo diferentes vías se estudió la absorción y eliminación en ratas (Figura 4). En este estudio se utilizaron ratas para posibilitar una toma de muestras de sangre en serie después de la administración de la dosis. Se considera que los datos de las ratas son generalmente representativos de ratones PK. Después de una administración subcutánea del
- 5 Compuesto 6 se observó una alta biodisponibilidad en comparación con IV. Sin embargo, la absorción del Compuesto 6 era baja después de la administración oral. De nuevo, estos datos respaldan el concepto de que la administración oral de este fármaco puede tener acciones importantes en la reversión de los efectos adversos de compuestos opioides en el tracto gastrointestinal, con un riesgo muy bajo de influir negativamente en las propiedades analgésicas terapéuticas de los opioides.
- 10 **Otros ejemplos de compuestos de muestra.** Los perfiles farmacológicos de los Compuestos 12 y 14 en ratas utilizando diferentes vías de administración demuestran que otros compuestos tienen efectos similares en estos modelos de motilidad intestinal y nocicepción periférica (*tail flick*) y central (placa caliente) (Figuras 5-10).
- 15 Es importante señalar que el ensayo PGE<sub>2</sub> es un modelo de actividad periférica, mientras que el ensayo de placa caliente es un modelo de actividad central. Los datos PGE<sub>2</sub> del Compuesto 14 demuestran que la administración IP a 3 mg/kg reduce la capacidad de la morfina para bloquear la diarrea inducida por PGE<sub>2</sub> (curva de respuesta a la dosis ascendente), sugiriendo así una actividad periférica. El ensayo de placa caliente muestra una curva de respuesta a la dosis diferente, ya que no se observa ninguna diferencia estadística con respecto a la línea base hasta una dosis de 30 mg/kg (dosis 3 a 10 veces mayor que la
- 20 necesaria en el ensayo con PGE<sub>2</sub>), sugiriendo que el Compuesto 14 tiene poca actividad central. El ensayo *tail flick* muestra resultados similares, sin ninguna diferencia estadística con respecto a la línea de base incluso con 30 mg/kg. El antagonista periférico ideal solo afecta al intestino (es decir, bloquea la diarrea) y tiene muy poco o ningún efecto en el bloqueo de la analgesia (antinocicepción) de los opioides en el ratón, ni centralmente (placa caliente) ni periféricamente (*tail flick*).
- 25 Los compuestos dados a conocer aquí, incluyendo los compuestos de la invención, se sintetizan mediante las vías descritas más abajo:





El I<sup>-</sup> en los ejemplos mostrados más arriba y más abajo puede ser sustituido por Cl<sup>-</sup> utilizando una resina de intercambio iónico tal como se describe más abajo. Similarmente, el Br<sup>-</sup> podría ser sustituido por Cl<sup>-</sup>. Una suspensión de una forma de resina Dowex 1x8-cloruro (25 g, malla 50-100) en agua desionizada se carga en una columna de cromatografía de vidrio. A través de ésta se pasa agua hasta que el pH de la solución es de aproximadamente 6-7. El compuesto a sustituir se disuelve en agua/metanol (1:2) y se carga sobre la resina. Las fracciones que contienen producto se combinan y el disolvente se retira bajo presión reducida (baño de agua 25°C).

Los espectros de RMN protónica y en determinados casos <sup>13</sup>C RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity-300 o 500 RMN con tetrametilsilano como referencia interna para muestras disueltas en CDCl<sub>3</sub>. Unas muestras disueltas en CD<sub>3</sub>OD y DMSO-d<sub>6</sub> se pusieron en referencia con el disolvente. Los datos de multiplicidad de RMN protónica se designan con s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes) y br (ancho). Las constantes de acoplamiento están en hercios. Los datos de espectros de masas de ionización química de sonda de inserción directa se obtuvieron en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-17A GC-MS. Los datos de espectros de masas de ionización por electrospray de infusión directa (en modo iónico con carga positiva) se obtuvieron en un Agilent 1100 serie LC/MSD (Alemania). 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. Los análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno de todos los nuevos objetivos fueron realizados por Quantitative Technologies Inc., Whitehouse, NJ, y estaban dentro de un ± 0,4% de los valores teóricos excepto en los casos indicados; la presencia de agua u otros disolventes se confirmó mediante RMN protónica. Las reacciones se llevaron a cabo en general 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 se compraron en Aldrich Chemical Company: N-hidroxisuccinimida, fenetilamina, 3-fenil-1-propilamina, 4-aminobifenilo, acetato de paladio, 4-fenilbencilamina y bencilamina. El siguiente reactivo se compró en Trans World Chemicals: 2-(4-bifenil etilamina). Los siguientes reactivos se compraron en Strem

Chemicals, Incorporated: 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (dppf) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II) diclorometano [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]. La piridina se destiló a partir de KOH. Las aminas se compraron en Aldrich Chemical Company y se utilizaron tal y como se recibieron a no ser que se indique otra cosa. Para todas las cromatografías por desorción súbita se utilizó gel de sílice (Bodman Industries, ICN SiliTech 2-63 D 60A, malla 230-400). El tolueno y Et<sub>2</sub>O se destilaron a partir de metal de sodio. El THF se destiló a partir de sodio/cetilbenzofenona. La piridina se destiló a partir de KOH. El cloruro de metileno se destiló a partir de CaH<sub>2</sub>. La DMF y el DMSO se destilaron a partir de CaH<sub>2</sub> bajo presión reducida. El metanol se secó sobre tamices moleculares 3Å antes de su uso.

5 **Yodometilato de naltrexona [2].** Una naltrexona (1, 30 mg, 0,062 mmol) disuelta en 5 ml de acetona seca se añadió a yodometano (0,04 ml, 0,62 mmol) en un tubo de reacción. El tubo de reacción se selló y se calentó a 70°C durante cuatro días. Durante el curso de la reacción se formó un precipitado blanco. Al final de la reacción, la mezcla se enfrió y se filtró y el precipitado se lavó con acetona fría. El precipitado blanco se cristalizó a partir de metanol-éter para obtener el producto 2 deseado en forma de una sal cristalina con un rendimiento de un 41%: pf 215-216°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 9,52 (s, 1H) 6,67 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,37 (m, 1H). MS m/z 356 [(M - I)+]. Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>4</sub>·0,75 H<sub>2</sub>O: C, 50,77; H, 5,58; N, 2,82. Hallado C, 50,49; H, 5,70; N, 2,71.

10 2D NOESY (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, tiempo de mezcla = 0,6 segundos, retraso de relajación = 0,9 segundos): Entre el protón del grupo 14-OH y los protones del grupo CH<sub>3</sub> conectado con el nitrógeno cuaternizado se observó un pico cruzado. Esto demuestra que el grupo CH<sub>3</sub> ocupa la conformación axial con respecto al anillo piperidina de 6 miembros, poniendo así el grupo ciclopropilmetilo en la posición ecuatorial.

Utilizando un procedimiento similar se sintetizaron los siguientes productos cuaternarios de N-metilo a partir del compuesto base correspondiente:

25 El **yodometilato de 3-carboxamido-naltrexona [4]** se obtuvo a partir de 3 en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento de un 43%: pf 189-190°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,71 (d, J = 21,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,14 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,79 (m, 1H), 0,73 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,40 (m, 1H). MS m/z 383 [(M - I)+]. Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,75H<sub>2</sub>O: C, 50,44; H, 5,48; N, 5,35. Hallado C, 50,28; H, 5,42; N, 5,24.

30 El **yodometilato de 3-carboxamido-4-hidroxinaltrexona [6]** se obtuvo a partir de 5 en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento de un 60%: pf 197-198°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 14,50 (s, 1H), δ 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,80 (d, J = 14 Hz, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,38 (m, 1H). MS m/z 385 [(M-I)+]. Anál. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,1H<sub>2</sub>O: C, 51,57; H, 5,70; N, 5,47. Hallado C, 51,39; H, 5,72; N, 5,45.

35 2D NOESY (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz, tiempo de mezcla = 0,6 segundos, retraso de relajación = 0,9 segundos): Entre el protón del grupo 14-OH y los protones del grupo CH<sub>3</sub> conectado con el nitrógeno cuaternizado se observó un pico cruzado. Esto demuestra que el grupo CH<sub>3</sub> ocupa la conformación axial con respecto al anillo de piperidina de 6 miembros, poniendo así el grupo ciclopropilmetilo en la posición ecuatorial.

45 El **yodometilato de ciclazocina [8]** se obtuvo a partir de 7 en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento de un 74%: pf 165-168°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 9,20 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74-0,70 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 1H), 0,40-0,37 (m, 1H). MS m/z 286 [(M-I)+].

50 El **yodometilato de 8-carboxamido-ciclazocina [10]** se obtuvo a partir de 9 en forma de un sólido cristalino blanco con un rendimiento de un 70%: pf 237-238°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 3H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,75-0,69 (m, 2H), 0,52-0,50 (m, 1H), 0,42-0,40 (m, 1H). MS m/z 313 [(M-I)+].

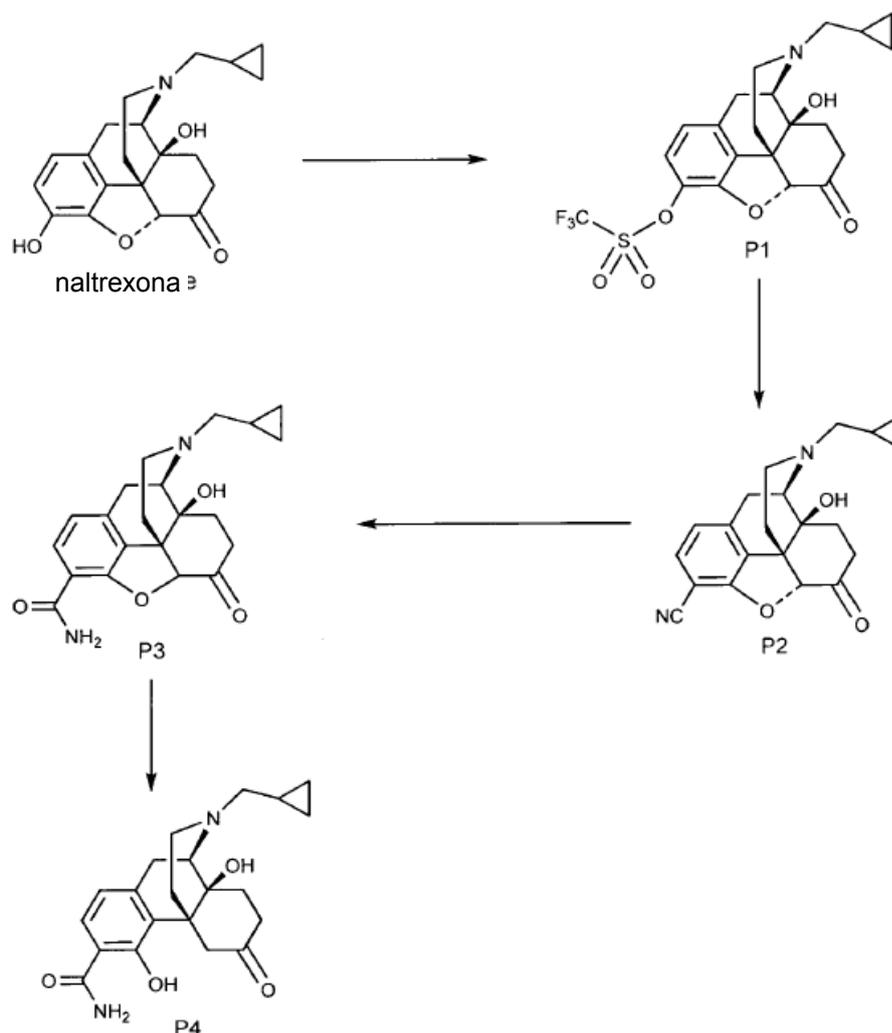
55 **Trifluorometanosulfonato de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinan-3-ilo [P1]:** A una solución de naltrexona (30,0 g, 87,9 mmol), y trietilamina (36,75 ml, 87,9 mmol) en DCM (1 l) enfriada con hielo/agua se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida). La reacción se agitó a temperatura ambiente

5 durante 18 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida (aproximadamente 500 ml) y se lavó con hidróxido de amonio al 7% (400 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución de carbonato de sodio 2N hasta que no quedó nada del reactivo de triflato (8 l en total). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado trifluorometanosulfonato de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-ilo [P1] (38,0 g, rendimiento 91%); LC/MS 474 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **(5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carbonitrilo [P2]:** Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-ilo [P1] (38,0 g, 80,3 mmol), cianuro de zinc (18,85 g, 160,5 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,5 g, 7,36 mmol) en DMF (500 ml - desgasificado con argón durante 3 horas) se calentó a 120°C bajo argón durante 3 horas. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se pasó a través de un tampón de celite. La solución se lavó con agua (3 x 1 l) y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado un producto crudo, que se trituró con metanol para obtener (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carbonitrilo [P2] (17,12 g, rendimiento 61%); LC/MS (t.a. 12,7 minutos [del 5 al 95% B]), 351 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **(5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carboxamida [P3]:** A una suspensión de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carbonitrilo [P2] (6,0 g, 17,1 mmol) y carbonato de potasio (7,09 g, 51,37 mmol) en DMSO (120 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (25 ml, 35% en peso en H<sub>2</sub>O) gota a gota a una velocidad para asegurar que la temperatura permaneciera por debajo de 20°C. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se diluyó con DCM (800 ml). La solución se lavó con agua (3 x 500 ml) antes de secar la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado un producto crudo que se purificó mediante trituración con metanol para obtener (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carboxamida [P3] (4,50 g, rendimiento 71%); LC/MS (t.a. 10,1 minutos [del 5 al 95% B]), 369 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinano-3-carboxamida [P4]:** Una mezcla de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinano-3-carboxamida [P3] (3,0 g, 8,15 mmol), polvo de zinc (2,67 g, 40,76 mmol) y cloruro de amonio (3,05 g, 57,1 mmol) en etanol (500 ml) se calentó a 90°C durante 1 hora. Después se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido residual se lavó con un exceso de metanol (500 ml) seguido por hidróxido de amonio al 7% (100 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano y una disolución de hidróxido de amonio al 7%. La fase acuosa se lavó con más DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinano-3-carboxamida [P4] (1,45 g, rendimiento 48%); LC/MS (t.a. 10,7 minutos [del 5 al 95% B]), 371 (M+H)<sup>+</sup>.



**17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-metilenmorfinan-3-carboxamida [11]:** Un hidruro de sodio (324 mg, 8,1 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) se lavó bajo una atmósfera de argón con hexano. Luego se añadió DMSO (5 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,89 g, 8,1 mmol) y se agitó la misma temperatura durante 1 hora. Luego se añadió una solución de 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinano-3-carboxamida [P4] (0,6 g, 1,62 mmol) en DMSO (10 ml) y la mezcla se calentó a 65°C durante 42 horas (después de 18 horas se añadieron otros 5 equivalentes de reactivo de Wittig). Después se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado un residuo que se agitó con ácido clorhídrico (5%) durante 30 minutos antes de lavarlo con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a un pH 8 mediante adición de una disolución de hidróxido de sodio 2N y después se extrajo con DCM y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado un residuo que se purificó mediante HPLC prep. [Xbridge Prep C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 mm; Fase Móvil A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM (pH 10), Fase B: MeCN; Caudal: 50 ml/min; Temperatura de Columna: 30°C; Tiempo de Ejecución: 25 min.] con lo que se obtuvo 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-metilenmorfinano-3-carboxamida [11] (180 mg, rendimiento 30%); LC/MS (t.a. 13,3 minutos [del 5 al 95% B]), 369 (M+H)<sup>+</sup>.

El **cloruro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-metilenmorfinan-17-io-3-carboxamida (12)** se obtuvo a partir de 11 con un rendimiento de un 44%. A una mezcla de 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-metilenmorfinano-3-carboxamida [11] (519 mg, 1,41 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yodometano (1,0 ml, 16,1 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración, se lavó con más acetonitrilo (10 ml) y luego se secó bajo presión reducida (50°C). Una suspensión de una forma de resina Dowex 1x8-cloruro (25 g, malla 50-100) en agua desionizada se cargó en una columna de cromatografía de vidrio. A través de ésta se pasó agua hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 6-7. El compuesto (439 mg, 0,86 mmol) se disolvió en metanol y se cargó sobre la resina.

Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró bajo presión reducida (baño de agua 25°C) para obtener cloruro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-metilmorfinan-17-io-3-carboxamida **[12]** (262 mg, rendimiento 44%); LC/MS (t.a. 7,2 minutos [del 5 al 95% B]), 383 (M)<sup>+</sup>. Masa exacta = 418,20; peso molecular = 418,96.

5 **17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-metilmorfinan-3-carboxamida [13]:** A una mezcla de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinan-3-carboxamida **[P3]** (3,74 g, 10,2 mmol) y polvo de zinc (33,0 g, 0,51 mol) en ácido acético (220 ml) se añadió HCl 12N (30 ml). La reacción se calentó a 125°C durante 3 horas y después se dejó que volviera a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió lentamente en una disolución de hidróxido de amonio enfriada con hielo/agua a la velocidad necesaria para asegurar que la temperatura permaneciera por debajo de 20°C. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3 x 500 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente bajo presión reducida dio como resultado el producto crudo, que se purificó mediante HPLC prep. [Xbridge Prep C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 mm; Fase Móvil A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM (pH 10), Fase B: MeCN; Caudal: 50 ml/min; Temperatura de Columna: 30°C; Tiempo de Ejecución: 25 min.] con lo que se obtuvo 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-metilmorfinan-3-carboxamida **[13]** (1,07 g, rendimiento 29%); LC/MS (t.a. 10,2 minutos [del 5 al 95% B]), 357 (M+H)<sup>+</sup>.

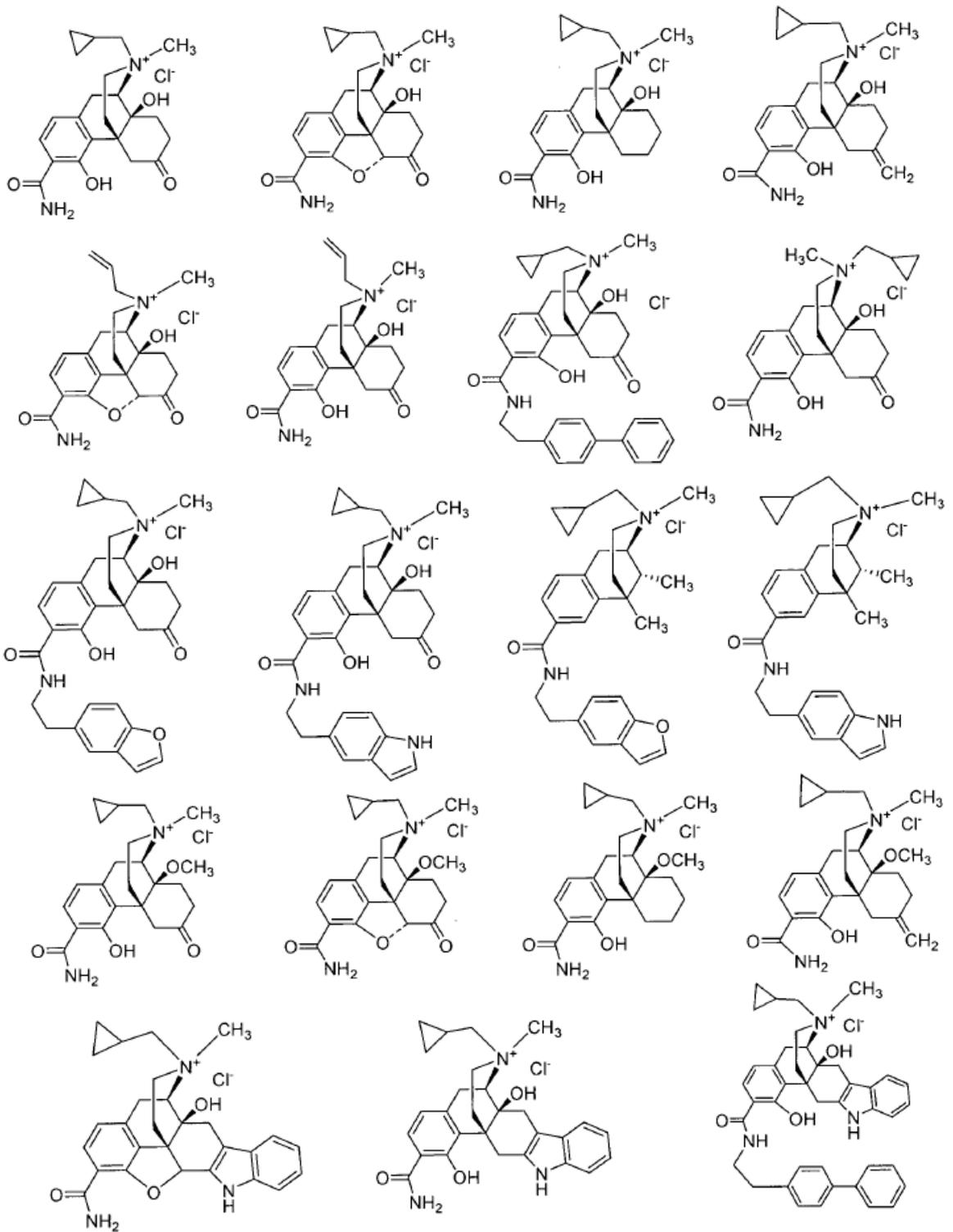
20 El **cloruro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-17-io-3-carboxamida (14)** se obtuvo a partir de **13** con un rendimiento de un 67%. A una mezcla de 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-metilmorfinan-3-carboxamida **[13]** (260 mg, 0,73 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yodometano (1,0 ml, 16,1 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración, se lavó con más acetonitrilo (10 ml) y luego se secó bajo presión reducida (50°C). Una suspensión de una forma de resina Dowex 1x8-cloruro (25 g, malla 50-100) en agua desionizada se cargó en una columna de cromatografía de vidrio. A través de ésta se pasó agua hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 6-7. El compuesto (312 mg, 0,63 mmol) se disolvió en agua/metanol (1:2) y se cargó sobre la resina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró bajo presión reducida (baño de agua 25°C) para obtener cloruro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-17-io-3-carboxamida **[14]** (199 mg, rendimiento 67%); LC/MS (t.a. 6,7 minutos [del 5 al 95% B]), 371 (M)<sup>+</sup>. Masa exacta = 406,20; peso molecular = 406,95.

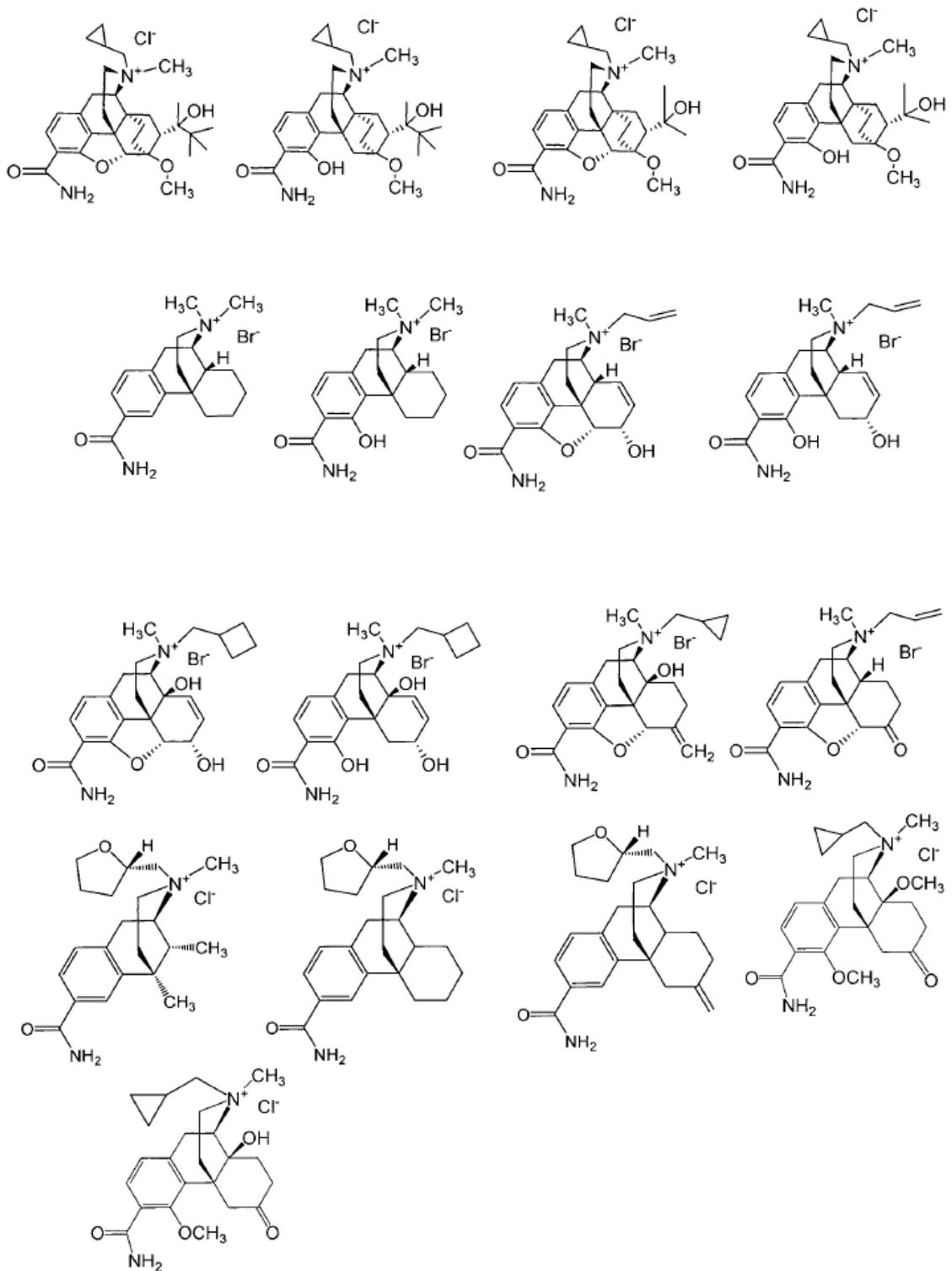
30 **Método alternativo para [6] (cloruro):** A una mezcla de 17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-3-carboxamida **[P4]** (1 g, 2,7 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yodometano (1,7 ml, 27 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración, se lavó con más acetonitrilo (10 ml) y luego se secó bajo presión reducida (50°C). Una suspensión de una forma de resina Dowex 1x8-cloruro (25 g, malla 50-100) en agua desionizada se cargó en una columna de cromatografía de vidrio. A través de ésta se pasó agua hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 6-7. El compuesto (0,61 g, 1,9 mmol) se disolvió en agua/metanol (1:2) y se cargó sobre la resina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró bajo presión reducida (baño de agua 30°C) para obtener cloruro de (17R)-17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-17-metil-6-oxomorfinan-17-io-3-carboxamida **[6 (Cl<sup>-</sup>)]** (0,44 g, rendimiento 87%); LC/MS (t.a. 9,6 minutos [del 0 al 20% B]), 385 (M)<sup>+</sup>.

40 **Método alternativo para [4] (cloruro):** A una suspensión de (5a)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-6-oxo-4,5-epoximorfinan-3-carboxamida **[P3]** (0,75 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió yodometano (1,2 ml, 19,3 mmol). El tubo se selló y la reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. Luego se añadió más yodometano (1 ml, 16,1 mmol) y la mezcla se calentó durante 24 horas. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración, se lavó con más acetonitrilo (10 ml) y luego se secó bajo presión reducida (50°C). Una suspensión de una forma de resina Dowex 1x8-cloruro (25 g, malla 50-100) en agua desionizada se cargó en una columna de cromatografía de vidrio. A través de ésta se pasó agua hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 6-7. El compuesto (0,40 g, 0,78 mmol) se disolvió en agua/metanol (1:1) y se cargó sobre la resina. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró bajo presión reducida (baño de agua 30°C) para obtener cloruro de (5a,17R)-17-(ciclopropilmetil)-14-hidroxi-17-metil-6-oxo-4,5-epoximorfinan-17-io-3-carboxamida **[4 (Cl<sup>-</sup>)]** (0,22 g, rendimiento 67%); LC/MS (t.a. 5,4 minutos [del 5 al 50% B]), 383 (M)<sup>+</sup>.

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

Otros compuestos dados a conocer aquí, que incluyen los compuestos de la invención, también incluyen:

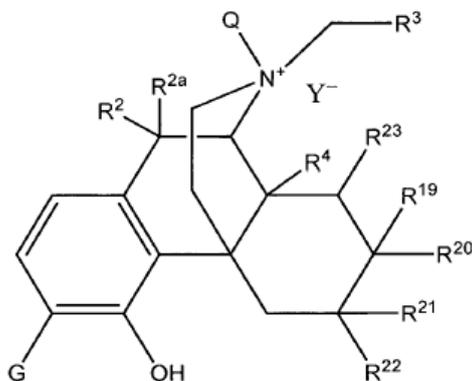




así como los amonios cuaternarios de etilo, propilo y butilo correspondientes y sus cloruros y otras sales.

Reivindicaciones

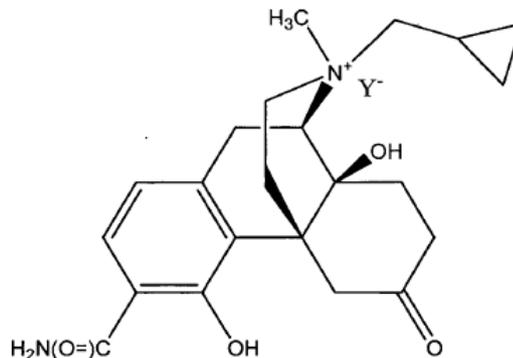
1. Compuesto de fórmula:



donde

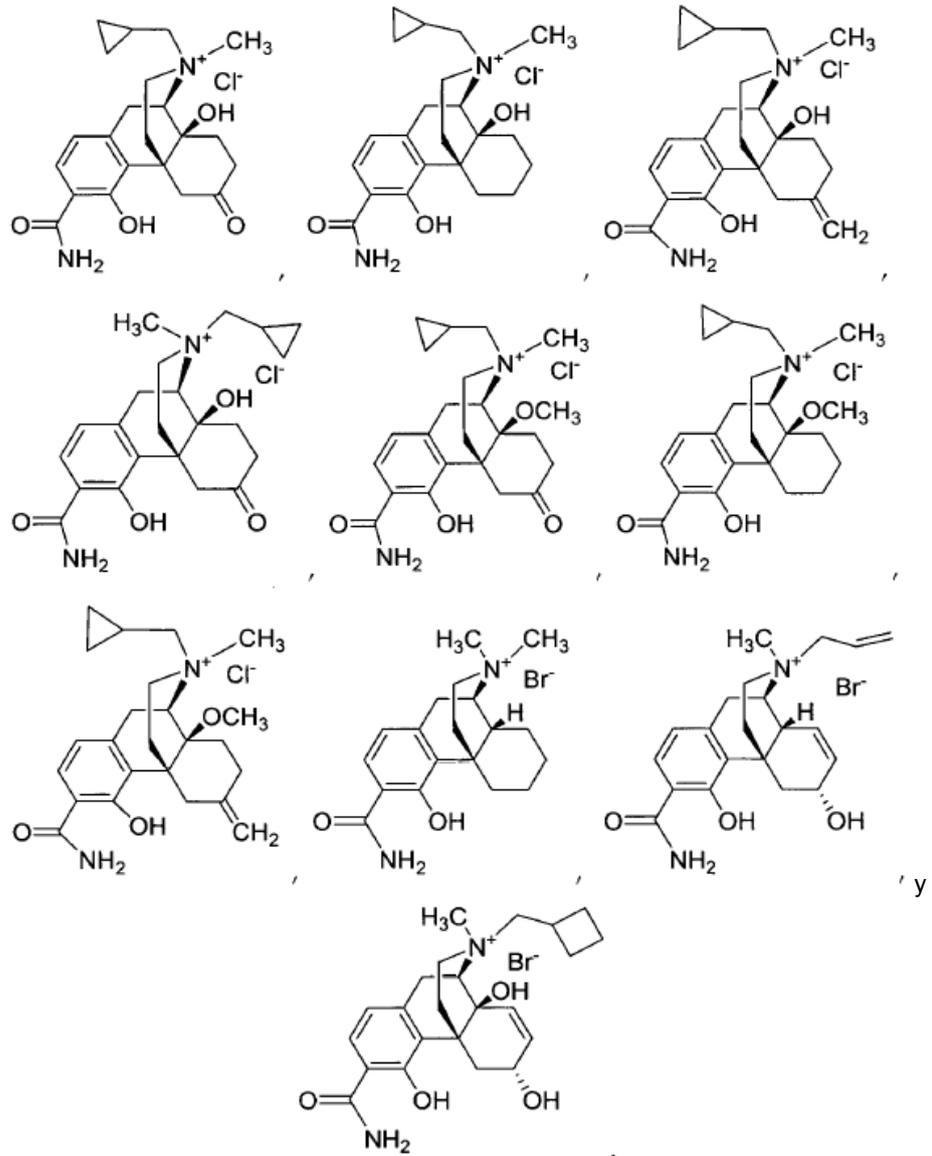
- 5 G se selecciona entre CONH<sub>2</sub> y CSNH<sub>2</sub>;  
 Y es un contraión farmacéuticamente aceptable;  
 Q se selecciona entre alquilo y bencilo;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son ambos hidrógeno o R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> juntos son =O;  
 10 R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, vinilo, dimetilvinilo, hidroxiciclopropilo, furanilo y tetrahydrofuranilo;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) sustituido con hidroxilo o carbonilo;  
 R<sup>19</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>20</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 15 R<sup>21</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>22</sup> se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> juntos forman un sustituyente carbonilo o vinilo;  
 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>23</sup> es hidrógeno, metilo, o R<sup>19</sup> y R<sup>23</sup> juntos forman un segundo enlace.

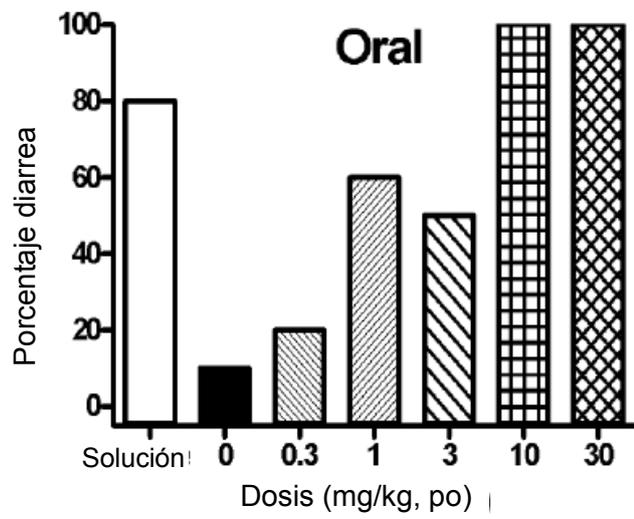
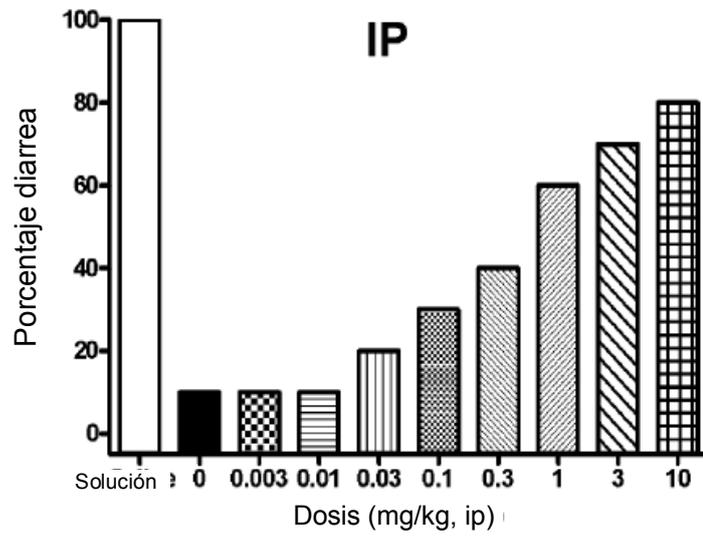
20 2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula:



donde Y es un contraión seleccionado entre ácidos y bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo consistente en

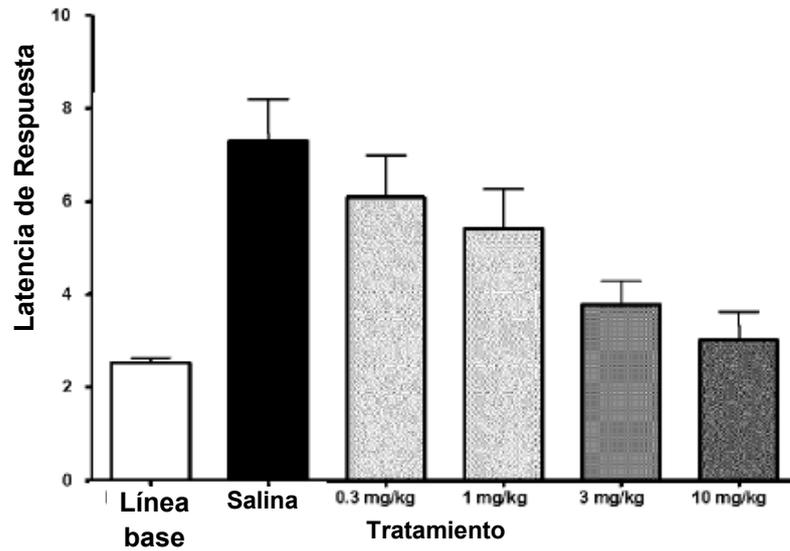




**FIGURA 1**

IP

Respuesta a Dosis *Tail Flick* Comp. 6



PO

Efecto del Comp. 6 Oral en la Analgesia Inducida por Morfina en el Ensayo *Tail Flick*

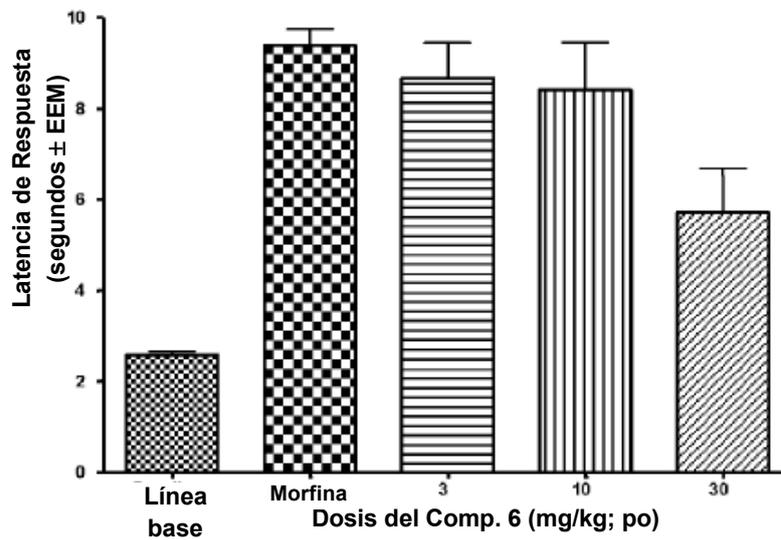
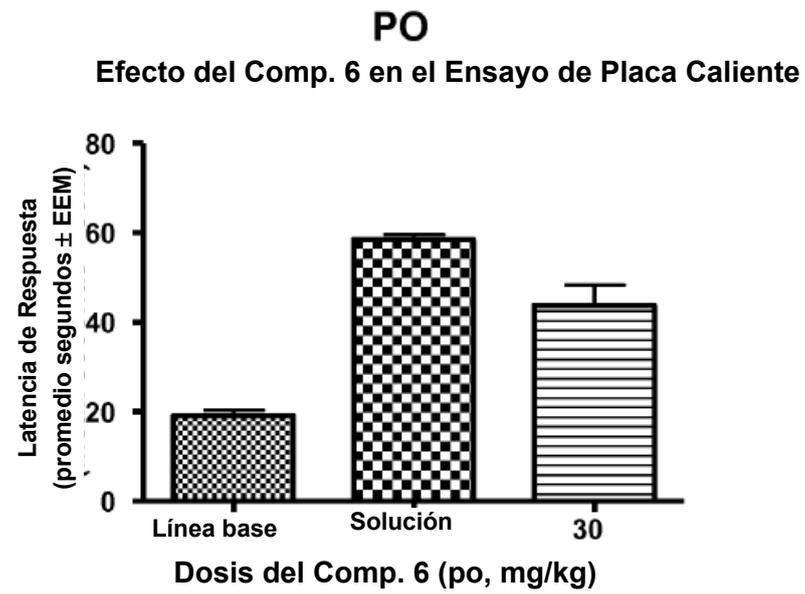
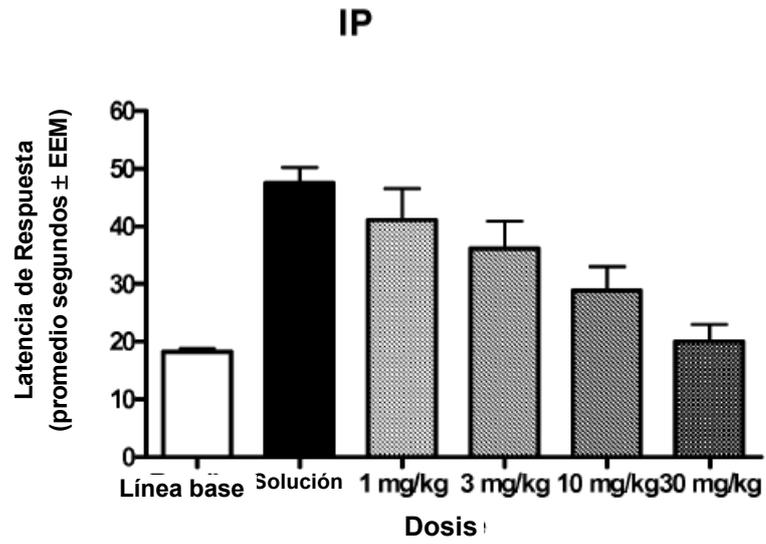


FIGURA 2



**FIGURA 3**

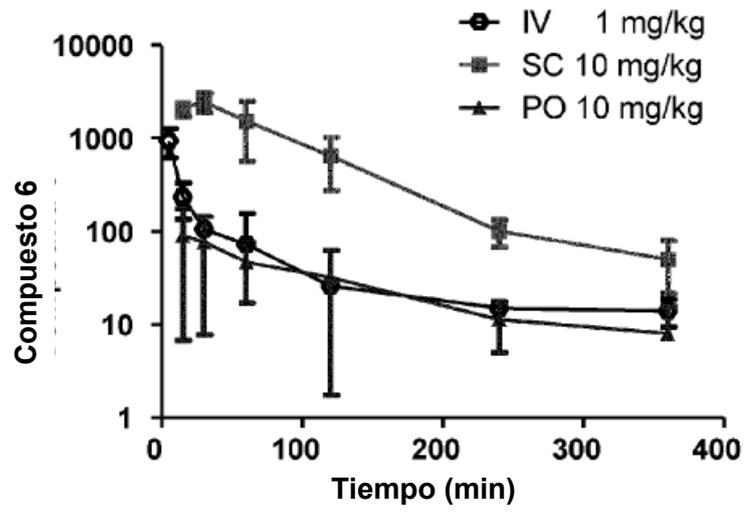
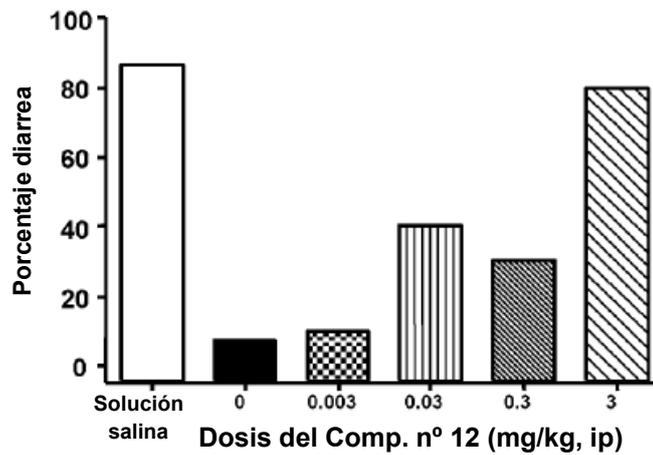
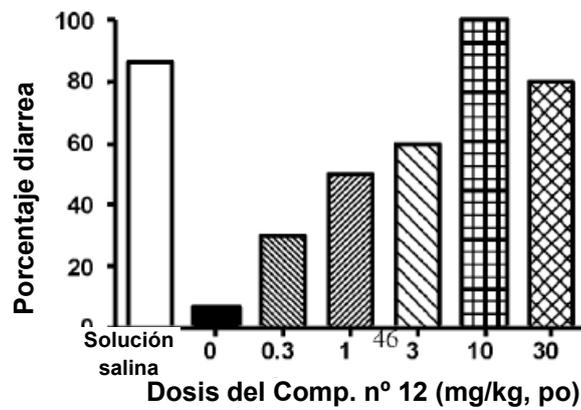


FIGURA 4

**Inhibición del Bloqueo por Morfina de la Diarrea Inducida por PGE<sub>2</sub>: Comp. n° 12**

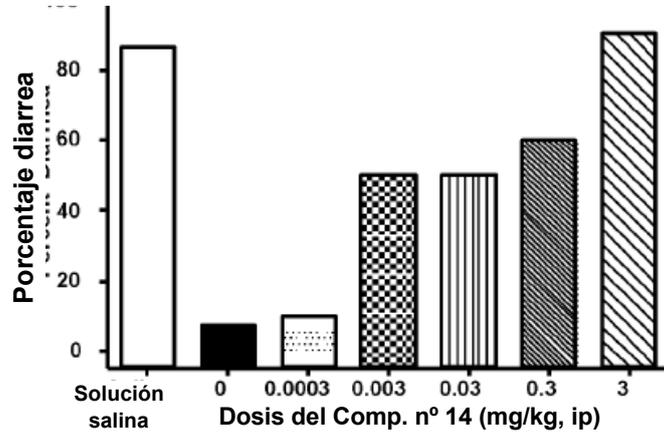


**Inhibición del Bloqueo por Morfina de la Diarrea Inducida por PGE<sub>2</sub>: Comp. n° 12 Oral**

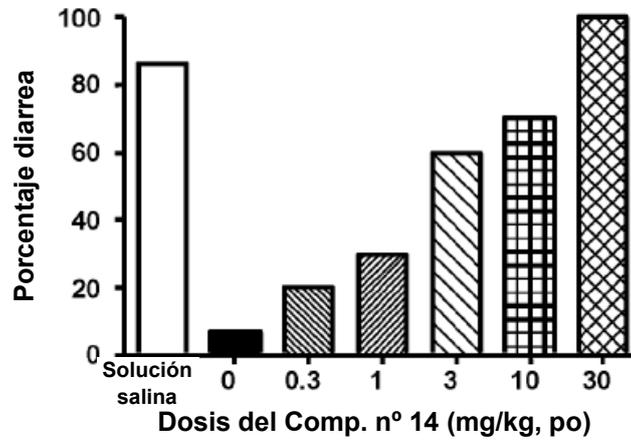


*Figura 5*

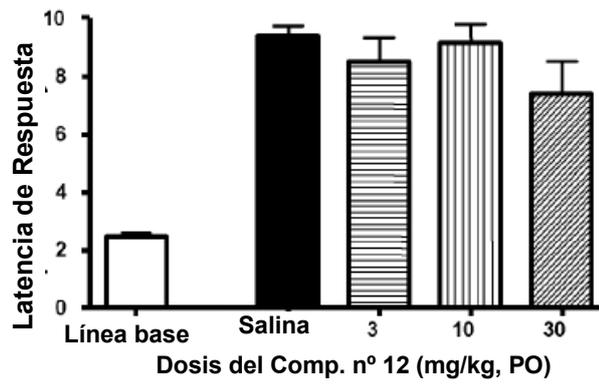
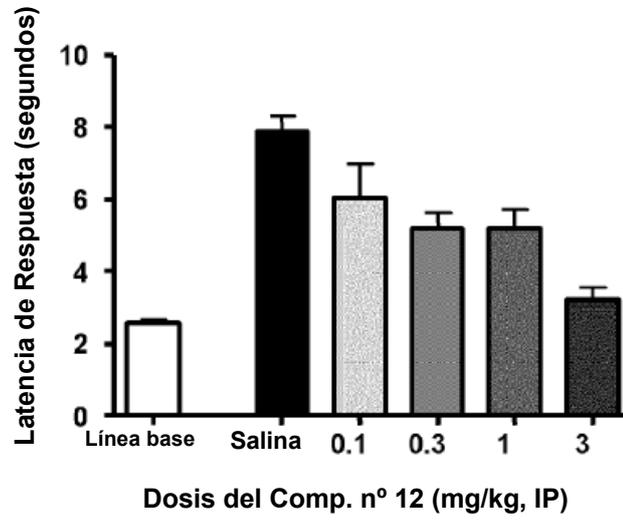
**Inhibición del Bloqueo por Morfina de la Diarrea Inducida por PGE<sub>2</sub>: Comp. n° 14**



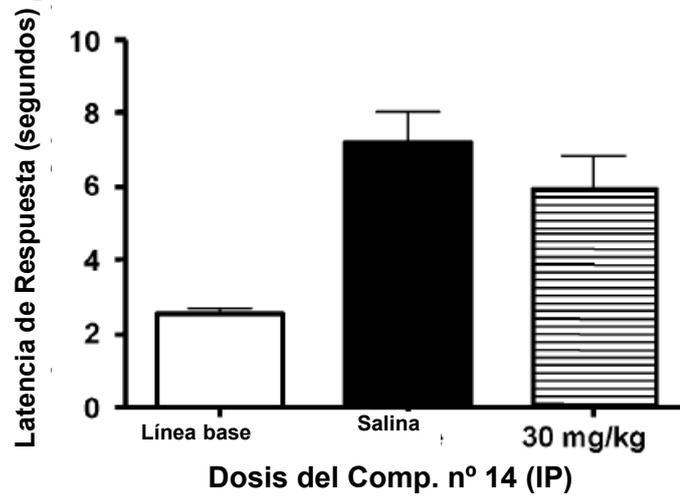
**Inhibición del Bloqueo por Morfina de la Diarrea Inducida por PGE<sub>2</sub>: Comp. n° 14 Oral**



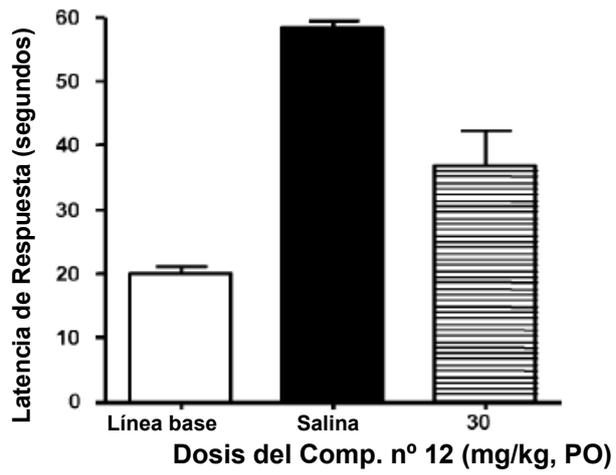
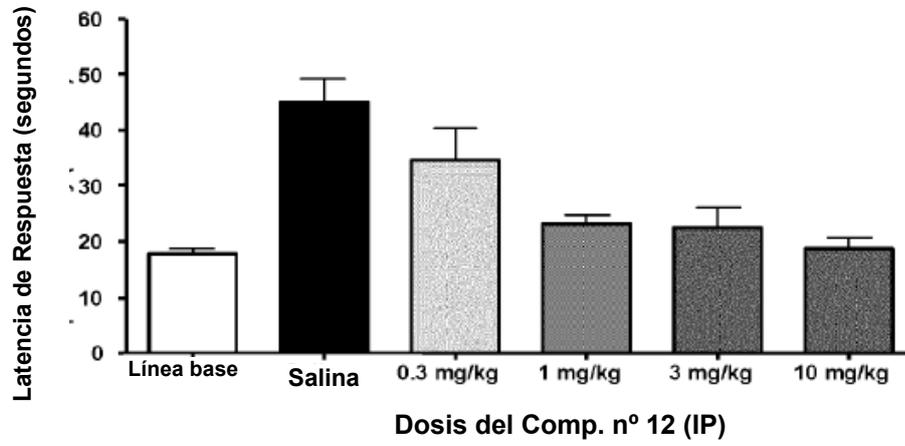
**FIGURA 6**



*FIGURA 7*



*FIGURA 8*



*FIGURA 9*

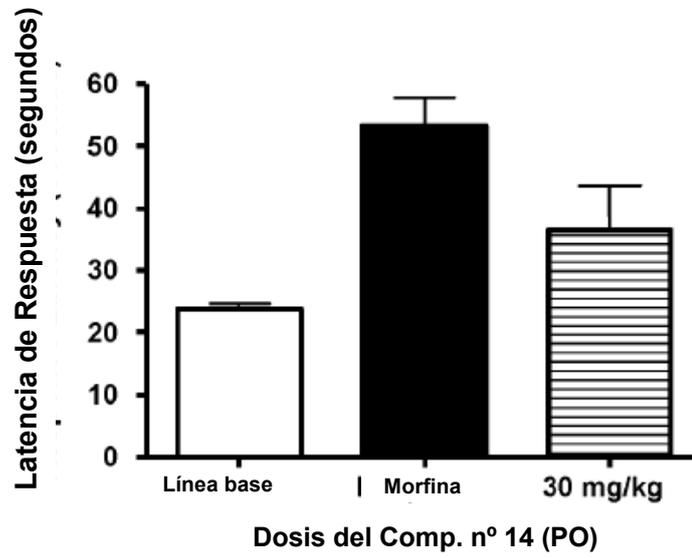
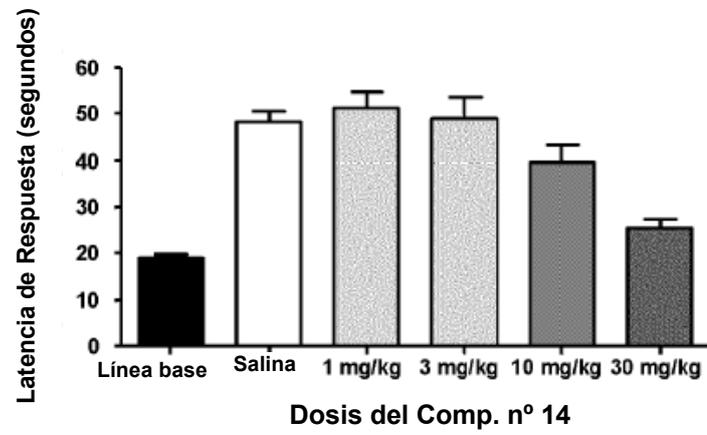


FIGURA 10