

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 931**

51 Int. Cl.:

C07D 221/18 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2011 PCT/US2011/067116**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12088494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011 E 11810967 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2655332**

54 Título: **Nuevos morfínicos útiles como analgésicos**

30 Prioridad:

23.12.2010 US 201061426727 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2017

73 Titular/es:

**PHOENIX PHARMALABS, INC. (100.0%)
525 West 465 North, Suite 150
Providence, Utah 84332-5604, US**

72 Inventor/es:

LAWSON, JOHN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 604 931 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

Nuevos morfinaos útiles como analgésicos

Campo de la divulgación

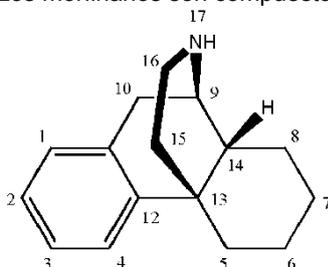
5 Se divulgan nuevos morfinaos de Fórmula (I). Ciertos compuestos divulgados en la presente memoria son agonistas parciales de los receptores opioideos μ , δ y κ y son útiles para tratar el dolor y la adicción a opioideos. También se divulgan métodos para preparar los compuestos divulgados. Se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos morfinaos de Fórmula (I), como también métodos para tratar a pacientes que experimentan dolor o dependencia a opioideos.

Antecedentes

10 El dolor es una respuesta corporal compleja y poco entendida y un problema sanitario importante que a menudo confiere una baja calidad de vida. En la práctica clínica, un analgésico "ideal" debe: (a) reducir el dolor con gran eficacia; (b) proporcionar una dosis conveniente y concentraciones séricas predecibles; y (c) ejercer efectos secundarios y propensión al abuso mínimos. Los analgésicos actuales poseen una o dos de estas propiedades, pero ninguno de ellos alivia el dolor completamente y/o son efectos secundarios o problemas de adicción.

15 Los opioideos son los analgésicos más antiguos y más prescritos, principalmente como una elección de primera línea para el dolor quirúrgico, canceroso y lumbar agudo y crónico. Los opioideos se dividen en dos clases principales: (a) fármacos " μ -activos" (p. ej. morfina), que son selectivos para el receptor opioideo μ , y (b) fármacos "agonistas/antagonistas mixtos" (p. ej., butorfanol, nalbufina), que típicamente reconocen receptores opioideos μ y κ . Aunque los opioideos son eficaces en sus indicaciones primarias, provocan muchos efectos secundarios limitativos, incluyendo estreñimiento, depresión respiratoria y cardiovascular, náuseas, retención urinaria/diuresis, sedación, disfonía, tolerancia y/o dependencia física, que parecen virtualmente inseparables de sus efectos analgésicos. Debido a estos problemas, los pacientes con dolor a menudo toman menos que la dosificación prescrita y/o soportan el dolor en vez de sufrir los efectos secundarios. Estos problemas también afectan a los médicos, que deben controlar a los pacientes estrechamente, alternar diferentes fármacos para determinar el fármaco y la dosificación más tolerables y/ administrar medicamentos adicionales para contrarrestar los efectos secundarios.

Los morfinaos son compuestos basados en la estructura química central



30 La morfina, un analgésico ampliamente usado y potente, es un ejemplo común de un morfinao. La morfina es un opioide que se une a receptores opioideos en el sistema nervioso central. Sin embargo, el fármaco tiene efectos secundarios fuertes que presentan problemas clínicos graves, incluyendo dependencia del fármaco, reducción de la respiración y reducción del movimiento de los músculos lisos. Análogos de morfinao alternativos se han estudiado e investigado en una búsqueda de compuestos que comparten los beneficios de la morfina con menos efectos secundarios negativos.

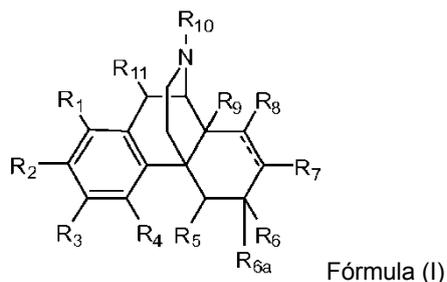
35 Debido a los efectos secundarios y la tendencia a la dependencia química de los analgésicos disponibles actualmente, sin embargo sigue habiendo una necesidad de analgésicos opioideos adicionales. Se necesitan particularmente analgésicos no adictivos eficaces. Los nuevos compuestos de morfinao de Fórmula I divulgados en la presente memoria cumplen esta necesidad y proporcionan ventajas adicionales que se analizan en esta divulgación.

45 El documento US2005/191340A divulga sistemas transdérmicos con un agente activo tal como buprenorfina y un antagonista de receptores opioideos. El documento US2003/073716 divulga derivados sustituidos en N de morfinao y usos de los mismos.

Sumario

Los solicitantes han descubierto nuevos morfinaos y compuestos relacionados. Ciertos de estos compuestos poseen combinaciones únicas de altas afinidades de unión y actividades de agonistas parciales en receptores opioideos μ , δ y κ . Estos compuestos se incluyen en la Fórmula (I) posteriormente y otra subfórmula de Fórmula (I) divulgadas en la presente memoria. In vivo, compuestos de Fórmula (I) preferidos provocan una potente analgesia con pocos efectos secundarios y sin aparente propensión a la adicción. Ciertos compuestos de Fórmula (I) también son útiles para tratar la adicción a opioides.

Compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptable se divulgan en este documento.



La línea discontinua entre R₇ y R₈ en la Fórmula I representa un doble enlace opcional.

Las variables R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ tienen las definiciones dadas posteriormente y la definición de cada variable es independiente de la definición de cualquiera de las otras variables.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de

(i) hidrógeno, hidroxilo, amino, ciano y halógeno; y

(ii) hidrocarbilo e hidrocarbilo que contiene heteroátomos, cada uno de los cuales (ii) no está sustituido o está sustituido.

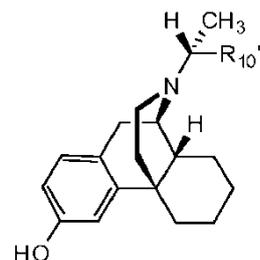
R₁₀ es hidrocarbilo o un hidrocarbilo que contiene heteroátomos conectados a carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido.

También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal de Fórmula I o cualquier subfórmula de Fórmula I, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Se divulgan métodos para tratar el dolor o la adicción a opioides que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I o cualquier subfórmula de Fórmula (I) a un paciente que necesite tal tratamiento.

Se divulgan en la presente memoria métodos para preparar un compuesto de Fórmula (I), que comprenden aislar un diastereoisómero de una mezcla de diastereoisómeros, donde la mezcla de diastereoisómeros se prepara al desmetilar levorfanol y alquilar en N el producto desmetilado.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o sal de la fórmula



en donde R_{10'} es ciclopropilo, etilo, propilo o vinilo.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula anterior, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 También se proporciona un compuesto según la fórmula anterior para el uso en el tratamiento del dolor o la adicción a opioides.

Descripción detallada

Terminología

10 Antes de describir la invención con detalle, será útil tener estas definiciones de términos usados en la reivindicaciones y en cualquier parte de la memoria descriptiva. Los compuestos se describen usando la nomenclatura estándar.

15 A menos que se indique otra cosa, la divulgación no se limita a procedimientos, materias primas o similares específicos, ya que estos pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares y no pretende ser limitativa. A menos que este contraindicado claramente por el contexto, cada nombre de compuesto incluye la forma de ácido libre o de base libre del compuesto así como hidratos y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto.

20 Los términos "un(a)" y "uno" no indican una limitación de cantidad, sino que en cambio indican la presencia de al menos uno de los elementos referidos. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben considerar términos abiertos (es decir, que significan "incluyendo, pero no limitado a"). El término abierto "que comprende" abarca los términos "que consiste en" y "que consiste esencialmente en".

25 La mención a intervalos de valores meramente está destinada a servir como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que está dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente memoria. Los extremos de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y son combinables independientemente. Todos los métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar en un orden adecuado a menos que se indique otra cosa o sea contradicho claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como"), está destinado meramente a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique otra cosa. No se debe considerar que ningún lenguaje en la memoria descriptiva indique ningún elemento no reivindicado que sea esencial para la práctica de la invención según se usa en la presente memoria.

35 Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones indicadas posteriormente.

40 Se entiende que las expresiones "por ejemplo", "a modo de ejemplo", "tal como" o "incluyendo" introducen ejemplos que clarifican adicionalmente una materia más general. Estos ejemplos se proporcionan solamente como una ayuda para comprender la divulgación, y no pretender ser limitativos de ningún modo.

45 Los términos "opcional" y "opcionalmente" significan que la circunstancia descrita inmediatamente se puede producir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que la circunstancia de produce y casos en los que no. Por ejemplo, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente distinto de hidrógeno puede estar presente sobre un átomo dado y, así, la descripción incluye estructuras en las que un sustituyente distinto de hidrógeno está presente y estructuras en las que un sustituyente distinto de hidrógeno no está presente.

50 El término "seleccionado independientemente de" se usa en la presente memoria para indicar que los elementos citados, P. ej., grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.

55 "Alquilo" es un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado que contiene generalmente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, octilo, decilo, o el número de átomos de carbono especificado. Otras realizaciones incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono, p. ej. alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₂. Cuando el alquilo C₀-C_n se usa en la presente memoria junto con otro grupo, por ejemplo, (cicloalquil)alquilo(C₀-C₄), el grupo indicado, en este caso cicloalquilo, bien está directamente unido a través de un solo enlace covalente (C₀) o bien está ligado por una cadena alquílica que tiene el número átomos de carbono especificado, en este caso de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono.

60 "Alquenilo" es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados, que se pueden presentar en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Los grupos alquenilo descritos en la presente memoria tienen el número de átomos de carbono indicado. P. ej., alquenilo C₂-C₆

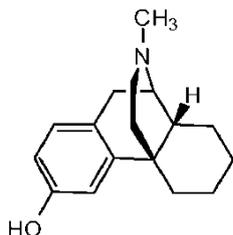
indica un grupo alqueno de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando no se indica en número de átomos de carbono, los grupos alqueno descritos en la presente memoria tienen típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, aunque se prefieren grupos alqueno inferiores, que tienen 8 o menos átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen grupos etenilo, propenilo y butenilo.

5 "Alcoxi" es un grupo alquilo según se define anteriormente con el número de átomos de carbono indicado ligado a un pueden de oxígeno (-O-). Ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. Cuando se usa "alcoxi C₀-C_n" junto con otro grupo, por ejemplo, (cicloalquil)-alcoxi(C₀-C₄), el grupo
10 indicado, en este caso cicloalquilo, bien está ligado a través un puente de oxígeno unido covalentemente (alcoxi C₀) o bien está ligado por un grupo alcoxi que tiene el número átomos de carbono especificado, en este caso de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, que está unido covalentemente al grupo que sustituye a través de átomo de oxígeno del alcoxi. Asimismo, cuando se usa el sufijo "oxi" junto con otro grupo, por ejemplo "alquenoiloxi", el primer término, en este caso alquenoil, tiene la definición dada en esta sección, y oxi indica que el primer grupo está ligado
15 al átomo que sustituye a través de un puente de oxígeno (-O-).

"Halo" y "halógeno" significan un sustituyente cloro, bromo, fluoro o yodo. Los grupos "hidrocarbilo" son radicales hidrocarbonados univalentes, que son saturados o insaturados, pueden ser lineales, ramificados o cíclicos y típicamente contienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono
20 de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o el número de átomos de carbono especificado. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen grupos alquilo, grupos alquenoil, grupos arilo, grupos cicloalquilo y similares. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes, y el término "hidrocarbilo que contiene heteroátomo" se refiere a hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un átomo distinto a carbono (heteroátomo), p. ej., nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre.
25

El término "que contiene heteroátomo" como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomo" se refiere a una molécula, enlace o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por un átomo distinto de carbono, p. ej., nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, típicamente nitrógeno, oxígeno o azufre.
30

El "levorfanol" es un opioide morfina de la estructura



35 "Oxo" es un grupo ceto (C=O). Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono no aromático da como resultado una conversión de -CH₂- en -C(=O)-. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático da como resultado una conversión de -CH- en -C(=O)- y una pérdida de aromaticidad.

40 Por "sustituido" como en "hidrocarbilo sustituido" y similares, según se alude en algunas de las susodichas definiciones, se entiende que en el resto hidrocarbilo u otro, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se reemplaza por uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación: grupos funcionales tales como halo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxi C₁-C₂₄, alquenoiloxi C₂-C₂₄, alquenoiloxi C₂-C₂₄, ariloxi C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquilcarbonilo (-CO-alquilo) C₂-C₂₄ y arilcarbonilo (-CO-arilo) C₆-C₂₀, aciloxi (-O-acilo), alcoxycarbonilo (-CO-O-alquilo) C₂-C₂₄, ariloxycarbonilo (-CO-O-arilo) C₆-C₂₀, halocarbonilo (-CO)-X donde X es halo), alquilcarbonato (-O-(CO)-O-alquilo) C₂-C₂₄, arilcarbonato (-O-(CO)-O-arilo) C₆-C₂₀, carboxi (-COOH), carboxilato (-COO⁻), carbamoilo (-CO-NH₂), alquilcarbamoilo C₁-C₂₄ monosustituido (-CO-NH(alquilo(C₁-C₂₄))), alquilcarbamoilo disustituido (-CO-N(alquilo(C₁-C₂₄))₂), arilcarbamoilo monosustituido (-CO-NH-arilo), tiocarbamoilo (-CS-NH₂), carbamido (-NH-(CO)-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C⁺), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N⁺≡C⁻), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N⁺=N⁻), formilo (-CO-H), tioformilo (-CS-H), amino (-NH₂), amino mono- y disustituido con (alquilo C₁-C₂₄), amino mono- y disustituido con (arilo C₅-C₂₀), alquilamido (-NH-(CO)-alquilo) C₂-C₂₄, arilamido (-NH-(CO)-arilo) C₅-C₂₀, imino (-CR=NH donde R = hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, alcarilo C₆-C₂₀, aralquilo C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), donde R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), donde R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfato (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O⁻), C₁-C₂₄ alquilsulfanilo (-S-alquilo; también denominado "alquiltio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también denominado "ariltio"), alquilsulfonilo (-SO-alquilo) C₁-C₂₄, arilsulfonilo (-SO-arilo) C₅-C₂₀, alquilsulfonilo (-SO₂-alquilo) C₁-C₂₄, arilsulfonilo (-SO₂-arilo) C₅-C₂₀, fosfono (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O⁻)₂), fosfinato (-P(O)(O⁻)), fosfo (-PO₂), y fosfino (-PH₂), fosfino mono- y disustituido con (alquilo C₁-C₂₄), fosfino mono- y
55

5 disustituido con (arilo C₅-C₂₀); y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂, e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alqueno C₂-C₂₄ (incluyendo alqueno C₂-C₁₈, incluyendo además alqueno C₂-C₁₂, e incluyendo además alqueno C₂-C₆), alquino C₂-C₂₄ (incluyendo alquino C₂-C₁₈, incluyendo además alquino C₂-C₁₂, e incluyendo además alquino C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀, e incluyendo además arilo C₅-C₁₂), y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀, e incluyendo además aralquilo C₆-C₁₂). Además, los susodichos grupos funcionales pueden, si un grupo particular lo permite, estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los enumerados específicamente anteriormente. Análogamente, los susodichos restos hidrocarbilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los enumerados específicamente. Sustituyentes preferidos incluyen halógeno, hidroxilo, amino, ciano, oxo, -CHO, -COOH, alquilo C₁-C₆, alcanilo C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (cicloalquil C₃-C₇)-alquilo(C₀-C₂), (heterocicloalquil)-alquilo(C₀-C₂), alquilo C₁-C₆, éster alquílico C₁-C₆, mono- y di-(alquilamino(C₁-C₆)), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, mono- y di-(alquilcarboxamida (C₁-C₆)), mono- y di-(alquilsulfonamida (C₁-C₆)), y fenilo.

15 El término "enantioenriquecido" se usa para indicar que, cuando un compuesto puede existir como dos o más enantiómeros, uno de los enantiómeros está presente en exceso con respecto al otro o los otros. Por ejemplo, cuando son posibles dos enantiómeros de un compuesto, una muestra enantioenriquecida puede incluir más de 50%, más de 60%, más de 70%, más de 75%, más de 80%, más de 85%, más de 90%, más de 95% o más de 99% de uno de los enantiómeros. Un procedimiento es "enantioenriquecedor" o "enantioselectivo" cuando el procedimiento favorece la producción de un enantiómero sobre la producción de otro enantiómero. De forma similar, el término "diastereoisómeramente enriquecido" se usa para indicar que, cuando un compuesto puede existir como dos o más diastereoisómeros, uno de los diastereoisómeros está presente en exceso con respecto al otro o los otros. Por ejemplo, cuando son posibles dos diastereoisómeros de un compuesto, una muestra diastereoisómeramente enriquecida puede incluir más de 50%, más de 60%, más de 70%, más de 75%, más de 80%, más de 85%, más de 90%, más de 95% o más de 99% de uno de los diastereoisómeros. Un procedimiento es "diastereoisómeramente enriquecedor" o "diastereoselectivo" cuando el procedimiento favorece la producción de un diastereoisómero sobre la producción de otro diastereoisómero.

30 A menos que se especifique otra cosa, se entiende que la referencia a un átomo incluye isótopos de ese átomo. Por ejemplo, se entiende que la referencia a H incluye ¹H, ²H (es decir, D) y ³H (es decir, T), y se entiende que la referencia a C incluye ¹²C y todos los isótopos de carbono (tales como ¹³C).

35 Las "composiciones farmacéuticas" son composiciones que comprenden al menos un agente activo, tal como un compuesto o sal de Fórmula (I), y al menos otra sustancia, tal como un portador, excipiente o diluyente. Las composiciones farmacéuticas cumplen los estándares GMP (prácticas adecuadas de fabricación) de la FDA de los EE. UU. de A. para fármacos para seres humanos o animales.

40 "Sales farmacéuticamente aceptables" incluye derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto originario se modifica formando sus sales por adición de ácidos o bases atóxicas inorgánicas y orgánicas. Las sales de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de un compuesto originario que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales se pueden preparar al hacer reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o al hacer reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando se pueda poner en práctica. Sales de los presentes compuestos incluyen además solvatos de los compuestos y de las sales de los compuestos.

50 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario del compuesto originario formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos. Por ejemplo, sales de ácidos atóxicos convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, esílico, besílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y similares.

60 El término "portador" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se proporciona un compuesto activo.

"Proporcionar" significa dar, administrar, vender, distribuir, transferir (con beneficio o no), fabricación, combinación o distribución.

65

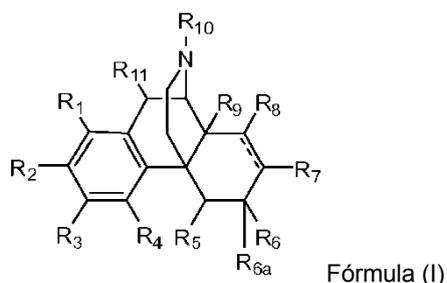
"Proveer a un compuesto de Fórmula (I) de al menos un agente activo adicional" significa que el compuesto de Fórmula (I) y el agente o los agentes activos adicionales se proporcionan simultáneamente en una sola forma de dosificación, se proporciona concomitantemente en formas de dosificación separadas o se proporciona en formas de dosificación separadas para la administración separada por alguna cantidad de tiempo que está dentro del tiempo en el que tanto el compuesto de Fórmula (I) como el al menos un agente activo adicional están dentro de la corriente sanguínea de un paciente. El compuesto de Fórmula (I) y el agente activo adicional no necesitan estar prescritos para un paciente por el mismo profesional sanitario. El agente o los agentes activos adicionales no necesitan requerir prescripción. La administración del compuesto de Fórmula (I) o el al menos un agente activo adicional se puede producir a través de cualquier vía apropiada, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas orales, líquidos orales, inhalación, inyección, supositorios o contacto tópico.

"Tratamiento", según se usa en la presente memoria, incluye (a) proporcionar un compuesto de Fórmula (I) profilácticamente para prevenir el dolor en un paciente, p. ej. la administración preoperatoria de un compuesto de Fórmula (I) para prevenir el dolor quirúrgico, (b) inhibir una afección, es decir detener su desarrollo; y (c) aliviar la afección, es decir, provocar un retroceso del dolor.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una combinación farmacéutica de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como una mejoría de los síntomas, p. ej., una cantidad eficaz para disminuir el dolor.

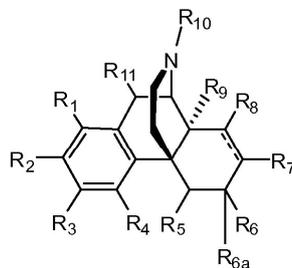
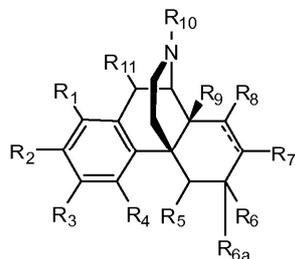
20 Descripción química

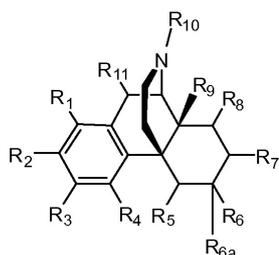
Se divulgan compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I).



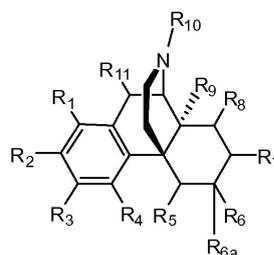
En la Fórmula (I), las variables, p. ej. R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, pueden tener las definiciones listadas en la sección de "Sumario" o pueden tener cualquiera de las definiciones listadas en esta sección. Cualquier combinación de definiciones de variables está dentro del alcance de esta divulgación con tal de que resulte un compuesto estable.

También se divulgan compuestos de Fórmula (Ia) - Fórmula (If), que son subfórmulas de la Fórmula (I).

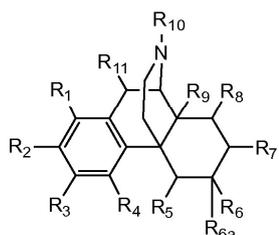




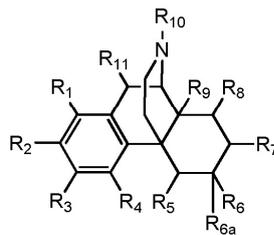
Fórmula I(c)



Fórmula I(d)



Fórmula I(e)



Fórmula I(f)

5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{6a} , R_7 , R_8 , R_9 y R_{11} se pueden seleccionar independientemente de (i) hidrógeno, hidroxilo, ciano y halógeno; y (ii) hidrocarbilo e hidrocarbilo que contiene heteroátomo, cada uno de los cuales (ii) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ y $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$, donde R_{11} y R_{12} se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

10 R_{10} es hidrocarbilo o hidrocarbilo que contiene heteroátomo conectado a carbono, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ y $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$, donde R_{11} y R_{12} se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Esta divulgación incluye las siguientes posibilidades:

(A) R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{6a} , R_7 , R_8 , R_9 y R_{11} se seleccionan independientemente de

15 (i) hidrógeno, hidroxilo, ciano y halógeno; y

(ii) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ y (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo($\text{C}_0\text{-C}_4$), que contiene cada uno cero o uno o dos heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales (ii) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ y $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$, donde R_{11} y R_{12} se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

R_3 es

(i) hidroxilo, halógeno o

25 (ii) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ y (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)-alcoxi($\text{C}_0\text{-C}_4$), que contiene cada uno cero o uno o dos heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales (ii) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ y $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$, donde R_{11} y R_{12} son independientemente hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

30 R_{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ y (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$)-alquilo($\text{C}_0\text{-C}_4$), cada uno ligado a la posición R_{10} a través de un enlace carbono-carbono y conteniendo cero o uno o dos heteroátomos elegidos independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales (ii) no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ y $-\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$, donde R_{11} y R_{12} se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

(B) R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- and di(alquil C₁-C₄)-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y R₃ es hidroxilo, halógeno o alcoxi C₁-C₄.

5 (C) R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

(D) R₁, R₂, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di(alquil C₁-C₄)-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂;

R₃ es hidroxilo, halógeno o alcoxi C₁-C₄;

R₆ es hidroxilo, halógeno o alcoxi C₁-C₄; y

10 R_{6a} es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄.

(E) R₃ es hidroxilo.

(F) R₁, R₂, R₄, R₅, R_{6a}, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ son todos hidrógeno;

R₃ es hidroxilo; y R₆ es hidrógeno o hidroxilo.

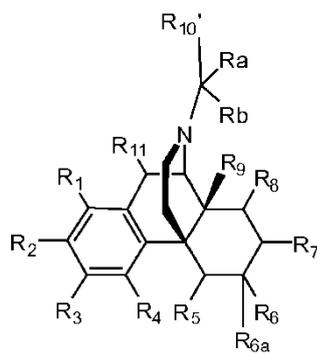
15 (G) R₁₀ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈ o (cicloalquil C₃-C₇)-alquilo(C₀-C₄), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- y di-(alquil(C₁-C₄)-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

(H) R₁₀ es alquilo C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ o (ciclopropil)-alquilo(C₁-C₄).

20 (I) R₃ es -OR_a, donde R_a es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo o un grupo protector de hidroxilo, o R₃ es -N(R_b)(R_c) donde R_b y R_c se seleccionan de alquilo, alcanoilo y arilo y grupos protectores de amina donde R_a es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo o un grupo protector de hidroxilo.

(J) R₁₀' es (R₁₂)(R₁₃) donde R₁₂ y R₁₃ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ que contiene heteroátomo y alquilo y alquilo C₁-C₁₂ que contiene heteroátomo sustituido.

También se describe un compuesto una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de Fórmula (II) (que es una subfórmula de la Fórmula (I)).



25 Fórmula (II)

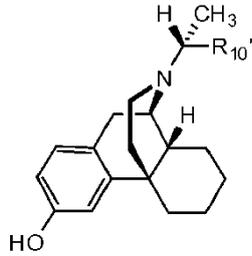
Dentro de la Fórmula (II) las variables tienen las siguientes definiciones:

30 R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R_{6a}, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ se seleccionan independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- and di-(alquil C₁-C₄)-amino, haloalquilo C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂; y R₃ es hidroxilo o alcoxi C₁-C₄.

R₁₀' es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, mono- o di-(alquil C₁-C₄)-amino, haloalquilo C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂; y

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo o etilo.

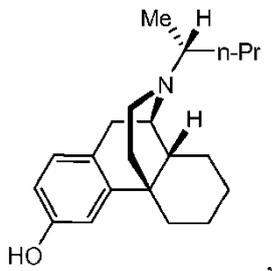
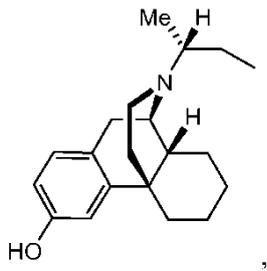
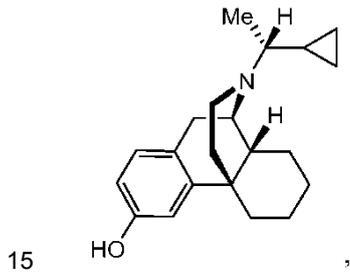
- 5 La invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de Fórmula (III) (que es una subfórmula de la Fórmula (I)).



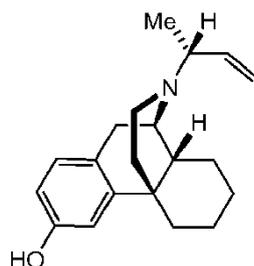
Fórmula (III)

- 10 En la Fórmula III, R₁₀' es ciclopropilo, etilo, propilo o vinilo.

También se proporcionan las siguientes realizaciones específicas:



- 20 y



Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar como el producto químico puro, pero se administran preferiblemente como una composición farmacéutica. Según esto, la solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener un compuesto o una sal de Fórmula (I) como el único agente activo, o puede contener uno o más agentes activos adicionales.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, mediante inhalación o pulverización, sublingualmente, transdérmicamente, a través de administración bucal, rectalmente, como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores farmacéuticamente aceptables convencionales. La composición farmacéutica se puede formular como cualquier forma farmacéuticamente útil, p. ej., como un aerosol, una crema, un gel, una píldora, una cápsula, un comprimido, un jarabe, un parche transdérmico o una solución oftálmica. Algunas formas de dosificación, tales como los comprimidos y las cápsulas, se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, p. ej., una cantidad eficaz para alcanzar el propósito deseado.

Portadores incluyen excipientes y diluyentes y deben ser de una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al paciente que se trata. El portador puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos por sí mismo. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto.

Clases de portadores incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes tamponadores, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivo, agentes de compresión y agentes humectantes. Algunos portadores pueden estar listados en más de una clase, por ejemplo un aceite vegetal se puede usar como un lubricante en algunas formulaciones y un diluyente en otras. Portadores farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco y aceites vegetales. Agentes activos opcionales se pueden incluir en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente solicitud.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para la administración oral. Estas composiciones contienen entre 0,1 y 99% en peso de un compuesto de Fórmula (I) y habitualmente al menos aproximadamente 5% en peso de un compuesto de Fórmula (I). Algunas realizaciones contienen de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 50% en peso o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 75% en peso del compuesto de Fórmula (I).

Métodos de uso

Esta divulgación describe métodos para tratar y prevenir el dolor (tratamiento profiláctico) y para tratar la adicción a opioides al proporcionar una cantidad eficaz de Fórmula (I) a un paciente que necesite tal tratamiento. el paciente puede ser un animal no humano tal como un animal de granja o un animal de compañía (p. ej. gatos, perros) o un paciente humano. El tratamiento profiláctico incluye administrar un compuesto de Fórmula (I) justo antes de un episodio doloroso tal como cirugía, fijación de huesos o tratamiento dental.

El compuesto de Fórmula (I) puede ser un agonista parcial en cada uno de los receptores opioides μ , κ y δ y tiene una afinidad alta o media hacia cada uno de los receptores opioides μ , κ y δ . El compuesto de Fórmula (I) puede tener una afinidad de unión (K_i) de menos de 10,0 nM en cada uno de los receptores opioides μ , κ y δ y/o un valor de EC_{50} de menos de 30 nM en cada uno de los receptores opioides μ , κ y δ . El compuesto de Fórmula I se puede administrar como un solo diastereoisómero o como una mezcla diastereoisómeramente enriquecida de diastereoisómeros. Ciertos compuestos de Fórmula (I) exhiben una afinidad para el receptor opioideo δ incrementada. Tales compuestos puede reducir la tolerancia a fármacos, evitar el efecto gratificante acondicionado asociado con muchos opioides y bloquear la dependencia física de opioides. Ciertos compuestos exhiben una

afinidad para el receptor opioideo δ que es no más de 20 veces menor, no más de 10 veces menor, no más de 5 veces menor que la afinidad para el receptor opioideo μ del compuesto.

5 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar para tratar una variedad de afecciones dolorosas, incluyendo dolor nociceptivo, provocado por daño tisular y la estimulación resultante de receptores de dolor específicos, y dolor no nociceptivo, que está provocado por daño o disfunción nerviosos. El dolor no nociceptivo también se denomina dolor neuropático. Los compuestos de Fórmula (I) son particularmente útiles para tratar el dolor nociceptivo, pero también se pueden usar para tratar ciertos tipos de dolor neuropático. La mayoría de los opioides no son eficaces para tratar el dolor neuropático. Sin querer limitarse por ninguna teoría particular, los presentes inventores entienden que los
10 compuestos de Fórmula (I) son sorprendentemente eficaces para tratar el dolor neuropático debido a su actividad en el receptor κ . Tipos de dolor que se pueden tratar con los compuestos de Fórmula (I) incluyen además dolor somático, dolor inflamatorio, calambres musculares isquémicos, dolor visceral, dolor nervioso (p. ej. dolor debido a un pinzamiento nervioso o atrapamiento nervioso), dolor abdominal, dolor debido a inflamación nerviosa (p. ej. fisura o hernia discal), dolor debido a infección del nervio (p. ej. herpes también llamado dolor posterior a herpes zóster),
15 dolor debido a degeneración nerviosa (p. ej. apoplejía, esclerosis múltiple, hemorragia cerebral) y ciática. Otros tipos de dolor que se pueden tratar con el compuesto de Fórmula (I) incluyen síndrome del dolor talámico, dolor urente, dolor debido a compresión nerviosa externa (p. ej. compresión nerviosa tumoral), neuralgia del trigémino, calambres dismenorreicos, dolor debido a endometriosis e hiperalgesia.

20 Los compuestos y las sales de Fórmula (I) también son útiles para el tratamiento de la adicción a opioides. A un paciente con adicción a opioides se le puede proporcionar una dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I). El contenido de opioides de la orina del paciente con adicción se puede analizar para determinar la eficacia del tratamiento, donde una disminución de la frecuencia de muestras de orina positivas a opioides indican un tratamiento eficaz, aunque preferiblemente un paciente tratado eficazmente tendrá consecuentemente muestras de
25 orina negativas a opioides. El tratamiento eficaz de pacientes con adicción a opioides con un compuesto de Fórmula (I) también comprende administrar una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para suprimir síntomas de abstinencia acumulativas cuando sustituye a un opioide al que el paciente es adicto.

30 La divulgación describe un método para provocar analgesia en un paciente humano, mientras que produce menos efectos secundarios en comparación con los exhibidos típicamente por la morfina.

Métodos de tratamiento incluyen proporcionar ciertas cantidades de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) a un paciente. Niveles de dosificación de la Fórmula (I) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (de
35 aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente al día). Se pueden proporcionar diariamente a un paciente de 1 mg a 500 mg o de 25 mg a 200 mg de un compuesto de Fórmula (I).

40 La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos dolorosos, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos y se prefiere particularmente un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Para el tratamiento de la adicción a opioides, se prefiere particularmente un régimen de dosificación de 1 vez al día o menos.

45 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad del trastorno particular para el paciente sometido a terapia.

50 El compuesto de Fórmula (I) se puede usar solo o en combinación con otro agente activo. El otro agente activo puede ser, por ejemplo, un opioide, un cannabinoide, un antidepresivo, un relajante muscular, anticonvulsivos, neurolépticos, antihistamínicos, acetaminofeno, corticosteroides, agentes de bloqueo de canales iónicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o diuréticos.

55 Dosis adecuadas para un compuesto de Fórmula (I) cuando se usa en combinación con un segundo agente activo son generalmente como las descritas anteriormente. Dosis y métodos de administración de otros agentes terapéuticos se pueden encontrar, por ejemplo, en las instrucciones del fabricante en la Physician's Desk Reference. La administración combinada de un compuesto de Fórmula (I) con el segundo agente activo puede dar como resultado una reducción de la dosificación del segundo agente activo requerida para producir un efecto terapéutico (es decir, una disminución en la cantidad terapéuticamente eficaz mínima). Así, preferiblemente, la dosificación del
60 segundo agente activo en una combinación o un método de tratamiento combinado es menor que la dosis máxima recomendada por el fabricante para la administración del segundo agente activo sin una administración combinada de un compuesto de Fórmula (I). Esta dosificación puede ser menor de $3/4$, menor de $1/2$, menor de $1/4$ o incluso menor de 10% de la dosis máxima recomendada por el fabricante para el segundo agente activo cuando se administra sin la administración combinada de un compuesto de Fórmula (I).

65

Métodos de uso incluyen proporcionar un compuesto de Fórmula (I) como una composición envasada. Tal método incluye proporcionar un compuesto de Fórmula (I) en un portador junto con instrucciones para usar el compuesto para tratar un trastorno doloroso o una adicción a opioides. La composición envasada puede incluir uno o más agentes activos adicionales.

5 Dentro de aspectos separados, esta divulgación describe una variedad de usos no farmacéuticos in vitro e in vivo para el compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, tales compuestos se pueden marcar y usar como sondas para la detección y localización de receptores opioideos μ , δ y/o κ del receptor de H3 (en muestras tales como preparaciones celulares o secciones tisulares, preparaciones o fracciones de los mismos).

10 Además, los compuestos descritos en la presente memoria que comprenden un grupo reactivo adecuado (tal como un grupo arilcarbonilo, nitro o azido) se puede usar en estudios de marcaje por fotoafinidad de sitios de unión a receptores. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar además como controles positivos en ensayos con respecto a la actividad de receptores, como patrones para determinar la capacidad de un agente potencial para unirse a un receptor opioideo, o como radiotrazadores para obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) o para tomografía digital de emisión de un solo fotón (SPECT). Tales métodos se pueden usar para caracterizar receptores opioideos en sujetos vivos.

15 La divulgación describe compuestos de Fórmula (I) isotópicamente marcados y radiomarcados. Un compuesto de Fórmula (I) puede marcarse usando cualquiera de una variedad de técnicas muy conocidas (p. ej., radiomarcados con un radionúclido tal como tritio, según se describe en la presente memoria) e incubarse con una muestra durante un tiempo de incubación adecuado (p. ej., determinado al ensayar en primer lugar un transcurso temporal de la unión).

Ejemplos

25 Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en los esquemas de reacción y ejemplos, que siguen. La lista no pretende ser una lista exhaustiva de las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva ya que también se pueden usar en los esquemas sintéticos y los ejemplos abreviaturas estándar adicionales que son fácilmente entendidas por los expertos en las técnicas de la síntesis orgánica y la biología del dolor.

30	CPA	evitación de lugar acondicionada
	CPP	preferencia de lugar acondicionada
	DAMGO	agonista peptídico selectivo del receptor opioideo μ , D-Ala-MePhe ⁴
	DPDPE	agonista peptídico selectivo del receptor opioideo δ , Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-pen, también llamado [D-Pen ^{2,5}]Encefalina
35	HOAc	ácido acético
	PC	acondicionamiento del lugar
	U69593	agonista selectivo del receptor κ , N-metil-2-fenil-N-[(5R,7S,8S)-7-pirrolidin-1-il-1-oxaespiro[4.5]decan-8-il]acetamida, N° Reg. Cas. 96744-75-1

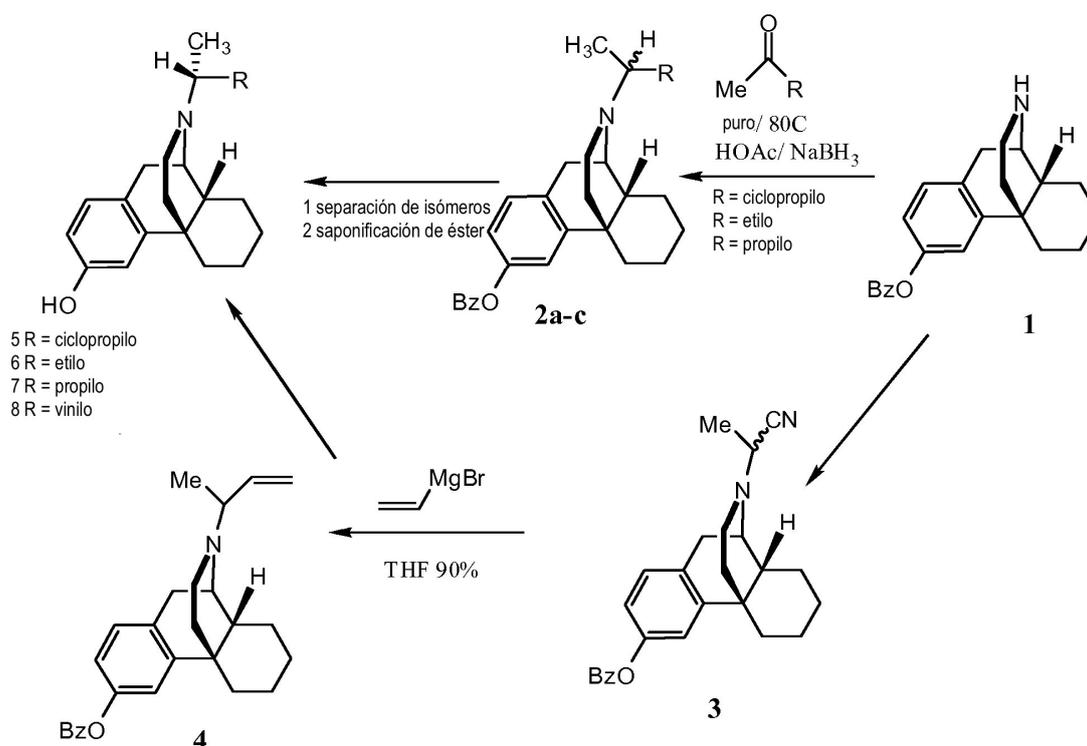
40 Ejemplo 1. Síntesis de compuestos de morfina con actividad de unión a receptores equilibrado

El Compuesto 5, un morfina sustituido con ciclopropilo, se prepara como se muestra en el Esquema A. El levorfanol se esterifica con cloruro de benzoilo y se desmetila en N suavemente con un éster de azodicarboxilato para producir, después de la hidrólisis de la hidracida intermedia, benzoato de levorfanol nor (compuesto 1), la materia prima para todas las preparaciones de análogos posteriores. El tratamiento del compuesto 1 con ciclopropilmetilcetona en presencia de NaCNBH₃ y catalizador de ácido acético da como resultado la N-alkilación deseada para productos intermedios 2a con buen rendimiento. La separación de diastereoisómeros mediante cromatografía, cristalización selectiva o formación de sal con un ácido quirál, tal como ácido L-tartárico, seguido por retirada del éster, completa la síntesis. Los Compuestos 6 y 7 se pueden preparar de modo similar usando 2-

butanona y 2-pentanona como materias primas. Los compuestos análogos vinílicos requieren un enfoque alternativo, también mostrado en el Esquema A. El Compuesto 1 se condensa con lactonitrilo para producir el producto intermedio de N-2-propionitrilo (compuesto 3), que a continuación se puede alquilar con bromuro de vinilmagnesio. El producto intermedio compuesto 4, después de la separación de isómeros y la desesterificación, da el compuesto 8.

Se agitan 0,01 moles de (-)-nor-levorfanol [3,35 g] en 100 ml de metil-ciclopropil-cetona, 12 ml de isopropanol y 22 ml de ácido acético a 70°C. A continuación, se añade en 8 porciones a lo largo de 45 minutos una solución de 15 g de cianoborohidruro sódico en 15 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O y el producto 2 se aisló como una goma incolora, peso 3,15 g, 0,0075 moles, 75% de rendimiento. A continuación, 3,15 g de 2a, una mezcla de diastereoisómeros 50:50, se disuelven en 25 ml de acetona y se trataron con 0,5 eq. [0,00375 moles] de ácido ditoluoil-1-tartárico y la sal del diastereoisómero deseado se cristalizó con 60% de rendimiento teórico, 1,80 g [0,0022 moles]. La disolución de la sal de 2a en MeOH y el tratamiento con hidróxido sódico para retirar el éster proporciona los 0,62 g del producto 5 con 90% de rendimiento.

Esquema A



Ejemplo 2. Determinación in vitro de la afinidad de unión y la afinidad funcional de receptores opioideos

La afinidad de unión y la actividad funcional en ensayos con [³⁵S]GTP γS se presentan sobre membranas derivadas de células CHO, desarrolladas en el propio laboratorio, que se han transfectado con receptores μ, δ y κ humanos, mediante métodos muy conocidos en la bibliografía (Toll L., y cols., NIDA Res. Monográfico 178, The College on Problem of Drug Dependence, 59th Annual Meeting, pp. 440-466. (1998)). Los estudios de unión se efectuarán en partes alícuotas de 1 ml en un formato de 96 pocillos durante 1 h de incubación a 25°C. La incubación contendrá [³H]DAMGO (51 Ci/mmol, 1,6 nM), [³H]CI-DPDPE (42 Ci/mmol, 1,4 nM), [³H]U69593 (41,7 Ci/mmol, 1,9 nM), para receptores μ, δ y κ, respectivamente. La unión no específica se determina con 1 M de DAMGO, DPDPE y etilceticlazocina no marcados.

Las muestras se filtran y se cuenta la radiactividad. Los valores de IC₅₀ y los coeficientes de Hill se determinan usando al menos seis concentraciones de cada análogo y se calculan usando Graphpad/Prism (ISI, San Diego, CA). Los valores de K_i se determinan mediante el método de Cheng y Prusoff. El Compuesto 5 en el Esquema A se ha probado en este ensayo y se ha encontrado que exhibe una K_i de 0,36 ± 0,1 nM (μ), 2,47 ± 0,1 nM (δ) y 0,29 ± 0,1 nM (κ).

Se efectúan estudios de unión a [³⁵S]GTP γS según se describe (Traynor J.R. y Nahorski S.R. Mol. Pharmacol. 47: 848-854, (1995) y Toll, L. y cols. (1998)). Se preparan membranas como para los estudios de unión a receptores usando métodos estándar. Las membranas (8-15 g de proteína) se incuban con [³⁵S]GTP γS (50 pM), GDP (10 M) y

compuesto de prueba en partes alícuotas de 1 ml durante 1 h a 25°C. Las muestras se filtran y los datos se analizan según se describe anteriormente. El Compuesto 5 en el Esquema A se ha probado en este ensayo y se ha encontrado que exhibe una EC50 de $4,30 \pm 2,1$ nM y un porcentaje de estimulación de $22,6 \pm 0,1\%$ en el receptor μ , una EC50 de $9,01 \pm 2,6$ nM y un porcentaje de estimulación de $39,8 \pm 3,9\%$ en el receptor δ y EC50 de $2,99 \pm 0,9\%$ y un porcentaje de estimulación de $41,7 \pm 5,0$ por ciento en el receptor κ .

Ejemplo 3. Ensayo de (A) actividad analgésica, incluyendo duración de acción, en el ensayo de retirada de la cola en ratones y (B) potencial de tendencia al abuso, usando el ensayo de CPP en ratones.

El ensayo de retirada de la cola se usa para mediar la actividad antinociceptiva y el paradigma de preferencia de lugar acondicionada (CPP) se usa para identificar la tendencia potencial al abuso. La CPP se ha usado para medir la gratificación así como las propiedades aversivas de las drogas. El paradigma del PC (acondicionamiento de lugar) mide las propiedades motivacionales incentivas de estímulos que se han asociado con efectos de fármacos a través de acondicionamiento clásico. El fármaco se administra en un ambiente distinto. Después de varios emparejamientos, el ambiente se asocia con los efectos del fármaco, adquiriendo de ese modo las propiedades incentivas/motivacionales. Así, el ambiente se convierte en un enfoque causante de pistas (es decir, preferencia de lugar acondicionada; CPP) si se han acondicionado las propiedades gratificantes del fármaco. El paradigma de PC (acondicionamiento de lugar) ofrece varias ventajas. (1) Las propiedades tanto gratificantes como aversivas de los fármacos se pueden determinar usando este procedimiento. (2) Otras medidas conductuales, tales como la actividad locomotriz, se pueden determinar después de la administración de fármaco aguda así como repetida. (3) Los efectos no específicos del fármaco sobre el sistema motor así como sensorial no influyen en la medida conductual, puesto que los animales se prueban en un estado libre de fármaco. Otras ventajas de este paradigma sobre la autoadministración son que la técnica es relativamente económica, no invasiva y técnicamente simple de llevar a cabo.

Actividad antinociceptiva. La latencia de retirada de la cola se determina para cada compuesto de prueba como han descrito los presentes inventores (79,80) con un instrumento de analgesia (Stoelting) que usa calor radiante. Este instrumento está equipado con un dispositivo automático para cuantificar la latencia de retirada de la cola y el calor límite después de 15 s para evitar daño a la cola del animal. Después de las medidas de referencia, los animales reciben una inyección subcutánea de su compuesto asignado (de 0,1 a 10 mg/kg) y a continuación se probaron con respecto a las latencias de retirada de la cola a los 10, 30, 60, 120 y 240 min. después de la inyección.

La antinocicepción (% de MPE) se cuantifica usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de MPE} = 100 \times [(\text{latencia de prueba} - \text{latencia de referencia}) / (15 - \text{latencia de referencia})]$$

Si el animal no responde antes del valor límite de 15 s, se le asigna una puntuación de 100%.

Los resultados conductuales se analizan usando análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento farmacológico como las variables entre grupos y el tiempo posterior al tratamiento farmacológico como la medida repetida, seguido por ANOVA unidireccional apropiado y pruebas de correlación coincidente de Student-Newman-Keuls, cuando sea apropiado.

Preferencia de lugar acondicionada. Los compuestos se caracterizan basándose en la actividad in vitro y la actividad antinociceptiva. Se efectúan experimentos de acondicionamiento de dos días a lo largo de ocho días consecutivos, usando un enfoque no sesgado, según se describe (Khroyan TV, y cols., J. Pharmacol. Exp. Ther. 320:934-43 (2007) y Toll, L, y cols. J. Pharmacol. Exp. Ther. 331:954-64 (2009)). En resumen, el día uno del experimento, los animales son inyectados con su compuesto de prueba y confinados en uno de los compartimentos de acondicionamiento durante 20 min. Al día siguiente, son inyectados con solución salina y confinados en el otro compartimento durante 20 min. Se determinan la actividad global (medida por ordenador) y el comportamiento (medido por el experimentador; véase posteriormente).

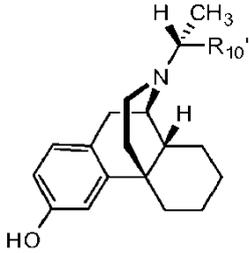
Prueba para el acondicionamiento de lugar (PC). 24 h después del último día de acondicionamiento, los animales se prueban con respecto al PC. La separación sólida se reemplaza por una separación que contiene una abertura que da al animal acceso a ambos compartimentos simultáneamente durante 15 min. La cantidad de tiempo que pasa el animal en cada compartimento se registra. Si el animal pasa significativamente más tiempo en el compartimento asociado al fármaco, esto se denomina una preferencia de lugar acondicionada (CPP), que se cree que refleja las propiedades gratificantes de un fármaco.

Análisis estadístico. Para los datos de PC, se calcula la diferencia en la cantidad de tiempo pasado en el compartimento asociado al fármaco menos el compartimento asociado a la solución salina. Estas puntuaciones de diferencias se analizan usando un ANOVA, con dosis de nicotina y/o TCP como mediadas entre sujetos. Se usan adicionalmente pruebas con LSD de Fisher para comparar puntuaciones de diferencia de cada dosis con los grupos de control con vehículo. Estas comparaciones se usan debido a que el ANOVA no siempre es suficientemente sensible para detectar cambios a dosis de fármaco específicas por dos razones: (1) el tamaño del efecto de

CPP/CPA típicamente es pequeño y (2) los efectos graduados y la variabilidad observados con datos de respuesta a la dosis dan como resultado efectos importantes no significativos, ocultando las diferencias potenciales entre grupos.

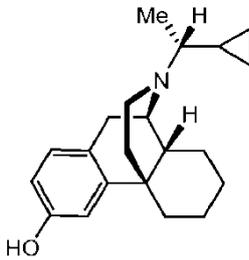
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal de la fórmula

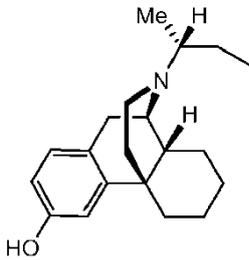


en donde R_{10'} es ciclopropilo, etilo, propilo o vinilo.

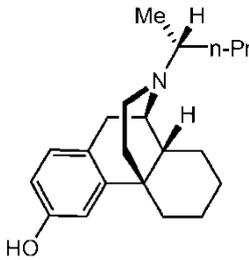
2. Un compuesto o una sal según la reivindicación 1, de la Fórmula



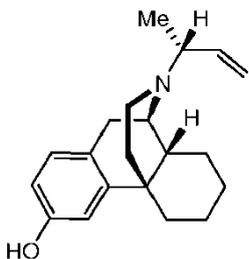
3. Un compuesto o una sal según la reivindicación 1, de la Fórmula



4. Un compuesto o una sal según la reivindicación 1, de la Fórmula



5. Un compuesto o una sal según la reivindicación 1, de la Fórmula



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el uso en el tratamiento del dolor o la adicción a opioides.