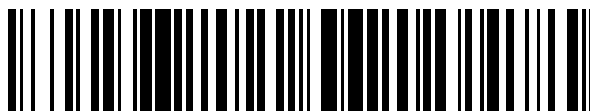


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 932**

51 Int. Cl.:

C07D 489/04 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2011 PCT/US2011/056827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12054566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11835042 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2630150**

54 Título: **Derivados 6-amido de 4,5a-epoximorfinanos para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

19.10.2010 US 394481 P

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

18.09.2017

73 Titular/es:

**MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER
CENTER (100.0%)
1275 York Avenue
New York, NY 10065, US**

72 Inventor/es:

**PASTERNAK, GAVRIL y
MAJUMDAR, SUSRUTA**

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 2 632 932 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados 6-amido de 4,5a-epoximorfinanos para el tratamiento del dolor

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a la unión derivados 6-amido de 4,5a-epoximorfinanos de unión al receptor opiáceo. Los compuestos son útiles como analgésicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

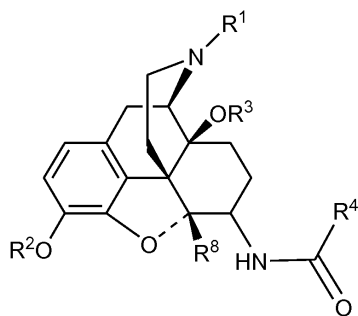
10 Los opiáceos han sido objeto de una intensa investigación desde el aislamiento de la morfina en 1805, y se han identificado miles de compuestos que tienen actividad de opiáceos o de tipo opiáceo. Muchos compuestos interactivos de receptores opiáceos, incluidos los utilizados para la producción de analgésicos (p. ej., la morfina) y los utilizados para el tratamiento de adicción a los fármacos (p. ej., metadona, buprenorfina y naltrexona) en seres humanos funcionan mediante la activación de receptores de opiáceos μ en el sistema nervioso central (SNC) y el cruce de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, ya que hay receptores opiáceos μ fuera del SNC, estos opiáceos generalmente provocan efectos secundarios periféricos no deseados. A menudo, los efectos secundarios periféricos se manifiestan por sí mismos en el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema respiratorio. Por ejemplo, la administración de morfina prolongada provoca a menudo un estreñimiento, y la administración de morfina prolongada provoca en última instancia una depresión respiratoria mortal en los pacientes. Otros efectos secundarios parecen surgir de la acción central de compuestos similares a morfina. Estos efectos secundarios cruciales de ligandos μ incluyen dependencia física (adicción) y sedación. Por lo tanto, un fármaco que sea capaz de tratar síntomas de dolor, pero no causar algunos o todos los efectos secundarios periféricos y centrales, sería más valioso.

20 El documento WO 2010/006119, Ghirmai *et al.* (J. Med. Chem., 2008, 51(6), 1913-24) y el documento WO 2005/117589 describen antagonistas de receptores opiáceos de diversas fórmulas, útiles como analgésicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos con una responsabilidad reducida para el estreñimiento y la depresión respiratoria.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R¹ es alilo,

30 R² se elige de hidrógeno, acilo (C₁-C₆), oxaalquilo (C₁-C₆) y aciloxaalquilo (C₁-C₆);

R³ se elige de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R⁴ se elige de

(a) fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de amino, bromo, cloro, yodo, hidroxí, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

35 (b) naftileno opcionalmente sustituido;

(c) antraceno opcionalmente sustituido;

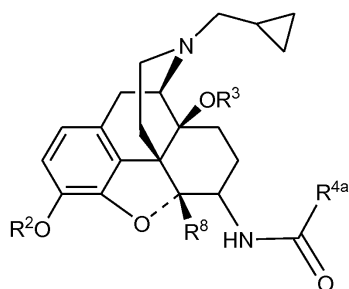
(d) heterociclo aromático opcionalmente sustituido;

R^8 se elige de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^{10} es fenilo, opcionalmente sustituido, heterociclo aromático opcionalmente sustituido u oxígeno no aromático o heterociclo de azufre opcionalmente sustituido;

- 5 en donde los sustituyentes sobre naftileno, antraceno, heterociclo o R^{10} se eligen independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), acilo (C_1-C_3) y alcoxi (C_1-C_3).

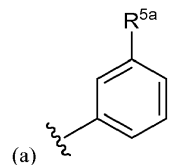
También se describe un compuesto de fórmula II:



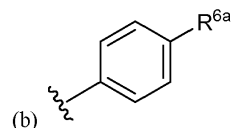
II

en donde

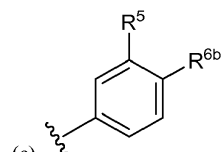
- 10 R^{4a} se elige de



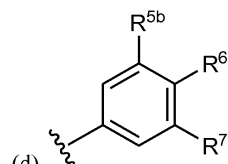
- (a) en donde R^{5a} se elige de bromo, cloro, yodo, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_2-C_3) y R^{10} ;



- (b) en donde R^{6a} se elige entre hidroxilo, nitro, ciano, haloalquilo (C_2-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ;



- 15 (c) en donde R^5 se elige de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ; y R^{6b} se elige de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} , o, tomados juntos, R^5 y R^{6b} son alquilandioxi, con la condición de que tanto R^5 como R^{6b} no sean cloro o fluoro;



- 20 (d) en donde R^{5b} se elige de bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ; R^6 se elige de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ; R^7 se elige entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ; y

(e) naftileno sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} ;

(f) antraceno, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

5 (g) heterociclo aromático distinto de piridina, quinolina o isoquinolina no sustituida, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰.

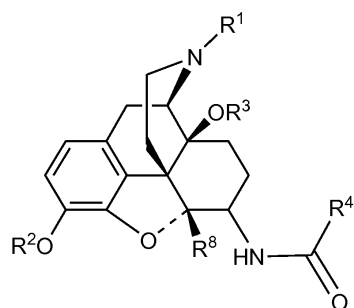
En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I anterior y un soporte farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto arriba descrito para reducir el dolor.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 Los compuestos analgésicos descritos en esta memoria caen dentro de dos clases principales: los compuestos de fórmula general II, en que R¹ es ciclopropilmetilo, y los compuestos de fórmula general I, en que R¹ no es ciclopropilmetilo. Compuestos de fórmula general I incluyen una serie en la que R¹ es alilo y una en la que R¹ es ciclobutilmetilo. Cuando R¹ es -CH₂-Het, Het puede ser tetrahidrofuranilo.

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



15

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

R¹ es alilo,

R² se elige de hidrógeno, acilo (C₁-C₆), oxaalquilo (C₁-C₆) y aciloxaalquilo (C₁-C₆);

20 R³ se elige de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R⁴ se elige de

(a) fenilo sustituido en posiciones distintas a la posición 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de amino, bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

25 (b) naftileno opcionalmente sustituido;

(c) antraceno opcionalmente sustituido;

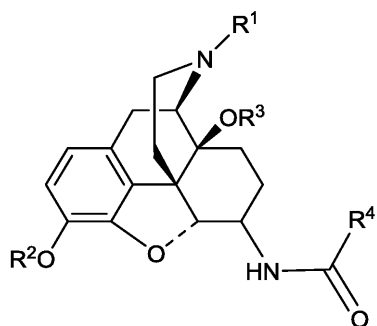
(d) heterociclo aromático opcionalmente sustituido;

R⁸ se elige de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y

30 R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático opcionalmente sustituido u oxígeno no aromático o heterociclo de azufre opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes sobre naftileno, antraceno, heterociclo o R¹⁰ se eligen independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), acilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃).

Algunas realizaciones de la invención se pueden representar por la fórmula:



(I)

que es un subconjunto de fórmula I.

En estos compuestos, R¹ es alilo;

5 R² se elige de hidrógeno, acilo (C₁-C₆), oxaalquilo (C₁-C₆) y acioxialquilo (C₁-C₆);

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se elige de

(a) fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de amino, bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

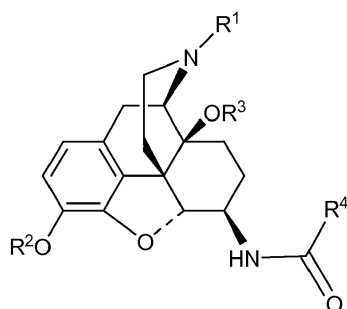
10 (b) naftileno opcionalmente sustituido;

(c) antraceno opcionalmente sustituido;

(d) heterociclo aromático elegido de piridina, tiofeno, furano y pirrol opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃).

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R^{4a} es (g), un heterociclo aromático distinto de piridina no sustituida, quinolina o isoquinolina, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰. En estas realizaciones R^{4a} también puede ser distinto de piridina monosustituida con bromo, cloro, metilo, metoxi o ciano. En estas realizaciones, R^{4a} también puede ser distinto de pirimidina no sustituida, cinolina, quinazolina o piridazina.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es de fórmula

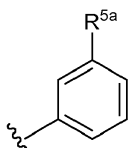


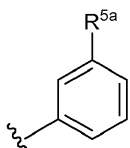
en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen arriba,

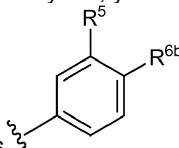
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

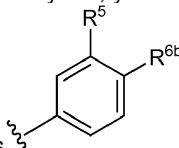
25 En algunas realizaciones R² es hidrógeno; en otras, R² se elige de acetilo, acetoximetilo, -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ y -CH₂OC(=O)OCH₃.

En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno; en otras, R³ es metilo.



- 5 En algunas realizaciones, R^4 es . En algunas de estas realizaciones, R^{5a} se elige de bromo, cloro, yodo, haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_2-C_3) y R^{10} . En realizaciones más estrechas, R^{5a} se elige de bromo, cloro, yodo, trifluorometilo, trifluorometoxi y R^{10} , y R^{10} se elige de fenilo, furanilo y tiofenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilendioxi y acetilo. En algunas realizaciones R^{5a} es yodo, ya sea en su relación isotópica normal o



en una relación enriquecida en ¹²⁵I. En otras realizaciones, R^4 es , en donde R^5 se elige de bromo, cloro, yodo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, fenilo, tiofenilo, furanilo; y R^{6b} se elige de bromo, cloro, yodo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, fenilo, tiofenilo y furanilo, con la condición de que tanto R^5 como R^{6b} no sean fenilo o heteroarilo.

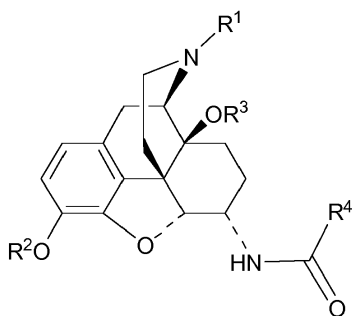
- 10 En una realización, R^4 es 3,4-diyodofenilo o 3-yodofenilo.

- 15 En una realización, el sustituyente de amida en la posición de oximorfona 6 está en la configuración β y R^4 es fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y R^{10} . Un subgénero preferido es aquel en el que R^4 es fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con dos sustituyentes elegidos independientemente de bromo, cloro, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi. En otro subgénero preferido, R^4 es fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con un sustituyente elegido de bromo, cloro, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y R^{10} . R^{10} puede elegirse de fenilo, furanilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilendioxi y acetilo. Preferiblemente, R^2 es H; R^3 es hidrógeno; R^8 es hidrógeno; y R^4 es 3,4-diyodofenilo.

- 20 En otra realización, el sustituyente de amida en la posición 6 de oximorfona está en la configuración β y R^4 es quinolina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, R^1 es alilo; R^2 es H; R^3 y R^8 es hidrógeno; y R^4 es quinolina opcionalmente sustituida.

Tal como se describió anteriormente, R^8 se elige de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6). Compuestos preferidos son aquellos en los que R^8 es hidrógeno o metilo.

- 25 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto es de la fórmula:



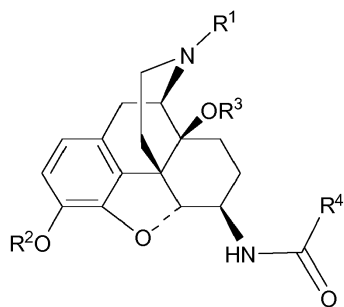
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^2 es H;

R^3 es H; y

- 30 R^4 es 3-yodofenilo.

La presente invención se refiere también a un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es alilo;

5 y R², R³, R⁴ se eligen del grupo consistente en:

- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
- R² es COCH₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
- R² es CH₂OCCCH₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
- R² es CH₂OCCOC(CH₃)₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
- 10 - R² es hidrógeno, R³ es CH₃, R⁴ es 3-yodofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 2-yodofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 4-yodofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-fluorofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-clorofenilo;
- 15 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-bromofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es fenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es bencilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3CF₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3OCH₃;
- 20 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3NH₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3N(CH₃)₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3OH;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3NO₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4OCF₃;
- 25 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4OC₄H₉;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es éster pinacólico del ácido Ph-4borónico;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4CH₂-tbutilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4Si(OC₂H₅)₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4,5-I,I,I
- 30 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-O₂C₂H₄;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-O₂CH₂;

- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-(OC₂H₅)₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-(OC₂H₄CF₃)₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-Ph;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es C₁₄H₁₀;
- 5 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-chexano;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es PhCH₂Ph;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es PhOPh;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es antraceno;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-Ph-Ph;
- 10 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 2-quinolina;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4benzofurano;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4tiefeno;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4benzopirrol;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-furano);
- 15 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-tiefeno);
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-pirrol); y
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4-SCH₃.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención concierne a un compuesto radiomarcado según se define arriba. Preferiblemente, en el compuesto radiomarcado de acuerdo con la invención R², R³ y R⁴ son H; y R⁴ es 3-¹²⁵I-fenilo o 3,4-di-¹²⁵I-fenilo.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención concierne a un método para someter a ensayo el receptor kappa3, que comprende exponer un tejido a un compuesto radiomarcado de acuerdo con la invención, lavar dicho tejido y medir la cantidad y/o ubicación de dicho compuesto radiomarcado en dicho tejido.

La invención se refiere también a dicho compuesto radiomarcado para uso en un método para someter a ensayo un receptor de tipo opiáceo, comprendiendo el método exponer el compuesto radiomarcado a una fuente de receptor *in vitro* o *in vivo*, y medir la cantidad y/o ubicación de dicho compuesto radiomarcado unido al receptor.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden un soporte farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se describe anteriormente.

Los compuestos descritos anteriormente son para uso en terapia, preferiblemente para uso para reducir el dolor. En el tratamiento del dolor, el dolor puede ser reducido sin una reducción sustancial de la motilidad intestinal y/o sin una depresión respiratoria importante. El término "sustancial" se entiende que significa que la tasa de la motilidad intestinal o la respiración se reduce en al menos 50% a una dosis que es la DE₅₀ analgésica para un sujeto naif. Los compuestos también se pueden emplear en un paciente dependiente de opiáceos μ . Los compuestos también se pueden emplear en ensayos para el receptor kappa3; compuestos radioyodados son particularmente útiles para este ensayo.

Definiciones

Alquilo pretende incluir estructuras de hidrocarburos cíclicas, lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas. Una combinación sería, por ejemplo, ciclopropilmetilo. Alquilo inferior se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, s-y t-butilo, ciclobutilo y similares. Grupos alquilo preferidos son los de C₂₀ o menores. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarbonados cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y similares.

Alcoxi o alcoxilo se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica y combinaciones de los mismos unidos a la estructura parental a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi,

etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

5 Arilo y heteroarilo significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S; un sistema de anillos bicíclico de 9 ó 10 miembros, aromático o heteroaromático, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S; o un sistema de anillos tricíclico de 13 o 14 miembros aromático o heteroaromático que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 miembros incluyen, p. ej., benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, p. ej., imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol. Tal como se usa en esta memoria, arilo y heteroarilo se refieren a residuos en los que uno o más anillos son aromáticos, pero no todos necesitan serlo.

Arilalquilo significa un anillo de arilo unido a un residuo alquilo en el que el punto de unión a la estructura principal es a través del alquilo. Ejemplos son bencilo, fenetilo y similares. Heteroarilalquilo significa un residuo alquilo unido a un anillo heteroarilo. Ejemplos incluyen, p. ej., piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.

15 Hidrocarburo C₂ a C₁₀ significa un residuo lineal, ramificado o cíclico compuesto de hidrógeno y carbono como los únicos constituyentes elementales e incluye alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y combinaciones de los mismos. Ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, alilo, canforilo y naftiletilo.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término "carbociclo" pretende incluir sistemas de anillo en los que los átomos del anillo son todos carbono, pero de cualquier estado de oxidación. Por lo tanto, carbociclo (C₃-C₁₀) se refiere tanto a sistemas no aromáticos como aromáticos, incluidos los sistemas tales como ciclopropano, benceno y ciclohexeno; carbopoliciclo (C₈-C₁₂) se refiere a sistemas tales como norbornano, decalina, indano y naftaleno. Carbociclo, si no se limita de otro modo, se refiere a monociclos, biciclos y policiclos.

25 Heterociclo significa un residuo cicloalquilo o arilo en el que uno a dos de los carbonos está reemplazado por un heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los heteroarilos forman un subconjunto de heterociclos. Ejemplos de heterociclos incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, imidazol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (al que comúnmente se alude como metilendioxifenilo, cuando se produce como un sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolona, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares.

30 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "opcionalmente sustituido" se puede utilizar indistintamente con "no sustituido o sustituido". El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en un grupo especificado con un radical especificado. Por ejemplo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc. se refiere a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo, en el que uno o más átomos de H en cada uno de los residuos se reemplaza por halógeno, haloalquilo, alquilo, acilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo inferior, carbonilo, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi, oxaalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo [-C(=O)O-alquilo], alcoxycarbonilamino [HNC(=O)O-alquilo], carboxamido [-C(=O)NH₂], alquilaminocarbonilo [-C(=O)NH-alquilo], ciano, acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, (alquil)(aril)aminoalquilo, alquilaminoalquilo (incluyendo cicloalquilaminoalquilo), dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, heterociclilalcoxi, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, acilaminoalquilo, acilaminoalcoxi, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroximino, alcoximino, oxaalquilo, aminosulfonilo, tritilo, amidino, guanidino, ureido, benciloxifenilo y benciloxi. "Oxo" está también incluido entre los sustituyentes a los que se alude en "opcionalmente sustituido"; se apreciará por las personas de experiencia en la técnica que, debido a que oxo es un radical divalente, hay circunstancias en las que no será apropiado como un sustituyente (p. ej., en el fenilo). En una realización, 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno están reemplazados por un radical especificado. En el caso de alquilo y cicloalquilo, más de tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por flúor; de hecho, todos los átomos de hidrógeno disponibles podrían estar reemplazados por flúor.

50 Los compuestos descritos en esta memoria contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Resultará evidente que determinados centros quirales se especifican en compuestos recogidos en las reivindicaciones. En estos casos, los centros quirales que no se especifican abarcan ambas configuraciones; los que se especifican abarcan solamente la configuración especificada. Isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse utilizando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en esta memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Tal como se utiliza en esta memoria, y como sería entendido por la persona de experiencia en la técnica, la expresión "un compuesto" - a menos que expresamente se limite adicionalmente - pretende incluir sales de ese compuesto. En una realización particular, la expresión "compuesto de fórmula I" se refiere al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales, es decir, especies catiónicas. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales cuyo contraión (anión) se deriva de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados para las sales de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, acético, adípico, algínico, ascórbico, aspártico, bencenosulfónico (besilato), benzoico, bórico, butírico, canfórico, canfosulfónico, carbónico, cítrico, etanodisulfónico, etanosulfónico, etilendiaminotetraacético, fórmico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftilensulfónico, nítrico, oleico, pamoico, pantoténico, fosfórico, piválico, poligalacturónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, ácido tartárico, teoclático, p-toluenosulfónico, y similares.

15 Se reconocerá que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radiomarcada, es decir, los compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Alternativamente, una pluralidad de moléculas de una sola estructura puede incluir al menos un átomo que se produce en una relación isotópica que es diferente de la relación isotópica encontrada en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor, cloro y yodo incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{124}I y ^{131}I , respectivamente. Compuestos que contienen dichos radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Los radioisótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los compuestos que contienen los isótopos ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{124}I y ^{18}F son muy adecuadas para la tomografía de emisión de positrones. Los compuestos radiomarcados de las fórmulas I y II de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Convenientemente, compuestos radiomarcados de este tipo pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los Ejemplos y Esquemas, sustituyendo un reactivo radiomarcado fácilmente disponible por un reactivo no radiomarcado.

25 Aunque esta invención es susceptible de realizarse de muchas formas diferentes, se muestran realizaciones preferidas de la invención. Debe entenderse, sin embargo, que la presente divulgación ha de ser considerada como una ejemplificación de los principios de esta invención y no se pretende limitar la invención a las realizaciones ilustradas. Se puede encontrar en el examen que determinados miembros del género reivindicado no son patentables para los inventores en esta solicitud. En este caso, exclusiones posteriores de especies del compás de las reivindicaciones de la solicitante han de ser consideradas artefactos de la tramitación de la patente y no reflejan el concepto de los autores de la invención o la descripción de su invención; la invención abarca todos los miembros de los géneros I y II que no están ya en poder del público.

30 Aunque puede ser posible que los compuestos de fórmula I sean administrados como el producto químico bruto, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos. El o los soportes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones se pueden formular para la administración oral, tópica o parenteral. Por ejemplo, se pueden administrar por vía intravenosa, intraarterial, por vía subcutánea, y directamente en el SNC - ya sea por vía intratecal o intracerebroventricular.

35 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral o por inyección (intravenosa o subcutánea). La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una serie de factores, incluyendo la edad y el sexo del paciente, el trastorno preciso a tratar y su gravedad. También, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

40 Formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una disolución o una suspensión en un líquido

acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

5 Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma libremente fluyente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o marcarse opcionalmente y pueden formularse a fin de proporcionar una liberación sostenida, retardada o controlada del ingrediente activo en los mismos.

10 Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones para administración parenteral también incluyen suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición de un soporte líquido estéril, por ejemplo solución salina, solución salina tamponada con fosfato (PBS) o similares, inmediatamente antes del uso. Disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

20 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con los soportes habituales tales como manteca de cacao o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

25 Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se expone en esta memoria más adelante, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

30 Tal como se utiliza en esta memoria, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se utilizan indistintamente en esta memoria. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo pero no limitados a un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que está siendo tratado. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los sistemas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa de uno o más de los sistemas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que pueda no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas y términos y expresiones tienen los significados indicados en toda la memoria:

- 40 Ac = acetilo
 Boc = t-butiloxicarbonilo
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
 Bu = butilo
 c- = ciclo
- 45 DCM = diclorometano = cloruro de metileno = CH₂Cl₂
 DIEA = diisopropiletilamina
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido

	DOR	= receptor delta opiáceo
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtOH	= etanol
	GC	= cromatografía de gases
5	HOAc	= ácido acético
	KOR	= receptor kappa opiáceo
	Me	= metilo
	MOR	= receptor mu opiáceo
	MTBE	= metil-t-butiléter
10	PEG	= polietilenglicol
	Ph	= fenilo
	PhOH	= fenol
	ta	= temperatura ambiente
	sat	= saturado
15	s-	= secundario
	t- o <i>ter.</i> -	= terciario
	TBDMS	= t-butildimetilsililo
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
20	TMS	= trimetilsililo
	tosilo	= p-toluensulfonilo

Ensayos Farmacológicos y de Conducta

Ensayos de Unión al Receptor: Se realizaron ensayos de unión competitiva-en MOR-CHO (μ), DOR-CHO (δ) y KOR-CHO (κ) a 25°C en tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,4, que contenía sulfato de magnesio 5 mM (sólo en el caso de CHO- MOR). La unión específica se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, determinada en presencia de 8 μ M de levalorfan. ¹²⁵I-SMGP1 (IBNtxA) se utilizó como el radioligando universal, para determinar la afinidad relativa de los fármacos en MOR1-CHO, KOR1-CHO y DOR1-CHO. Las concentraciones de proteínas eran generalmente de 20-40 μ g/ml y los tiempos de incubación eran de 90 minutos para todos los ensayos. (Majumdar et al., Bioorg Med Chem Lett. 2011,21 (13), 4001-4004). Se llevaron a cabo ensayos de unión de competencia del receptor opiáceo kappa3 en homogeneizados de membrana cerebral enteros, realizados a 25°C en tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,4, que contenía sulfato de magnesio 5 mM durante 90 minutos en presencia de CTAP 100 nM, U50488H 100 nM y DPDPE 100 nM. ¹²⁵I-SMGP1 se utilizó como el radioligando en los ensayos, se utilizaron típicamente 500 microgramos de proteína y 0,15 nM de radioligando en un ensayo de 0,5 mL. La unión específica se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, determinada en presencia de levalorfan 8 μ M. La concentración de proteínas se determinó como se ha descrito por Lowry et al. [J Biol Chem 1951, 193, 265-275; (1951)] utilizando albúmina de suero bovino como patrón. Los valores de K_d, B_{max} y K_i se calcularon por análisis de regresión no lineal (GraphPadPrism). Los autores de la invención han observado que los compuestos que se unen con el sitio kappa3 y que exhiben una K_i; menor que 100 nM exhiben una analgesia útil, y los compuestos que son selectivos para kappa3 exhiben perfiles mejorados de efectos secundarios. El "receptor opiáceo kappa3" al que se alude en esta memoria es el receptor primeramente caracterizado por Clark et al. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 251, 461-468 (1989)]. Este receptor parece ser el mismo receptor al que se ha aludido alternativamente como el receptor kappa2b por Rothman et al. [Peptides 11, 311-331 (1990)]. En cualquier caso, se puede caracterizar por la alta afinidad de unión (K_i < 1 nM) para levalorfan, ketociclazocina y SMGP1 y por la baja afinidad por morfina (K_i > 1 μ M), norbinaltorfimina (K_i > 50 nM) y DADL (K_i > 50 nM).

Ensayos de Analgesia de Retirada de la Cola: Ratones machos CD-1 (25-35 g; Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, MA) se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con pienso para roedores Purina y agua disponibles ad libitum. Los animales fueron alojados en grupos de cinco hasta el ensayo. La analgesia se determinó utilizando la técnica de retirada de la cola por calor radiante [D'Amour y Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72: 74-79 (1941)]. Para el ensayo de retirada de la cola, la latencia para retirar la cola de un estímulo de luz enfocada se midió electrónicamente utilizando una fotocélula. Latencias de línea de base (2,0-3,0 s) se determinaron antes de los tratamientos experimentales para todos los animales como la media de dos ensayos. Latencias de retirada de la cola post-tratamiento se determinaron como se indica para cada uno de los experimentos, y se utilizó una latencia máxima de 10 s para la retirada de la cola para minimizar el daño de los tejidos. Todos los experimentos se repitieron al menos dos veces con cada uno de los grupos en cada experimento que contenía al menos 10 ratones y se presentaron los resultados combinados de todas las replicaciones. Se prefieren los compuestos con una DE₅₀ de menos de 10 mg/kg debido a que la potencia permite dosificaciones más pequeñas, pero son posibles mayores DE₅₀.

Ensayo de motilidad gastrointestinal: El tránsito gastrointestinal se determinó tal como se describe por Paul y Pasternak [*Eur. J. Pharmacol.* 149 (1988), págs. 403-404.]. En síntesis, después de la retención de comida durante 8 horas, los animales recibieron el fármaco indicado y luego se les dio una comida de carbón vegetal (0,2 mL; 10% de carbón vegetal purificado y 2,5% de goma de tragacanto, p/v) mediante sonda esofágica y se sacrificaron 30 min más tarde. Se midió la distancia recorrida por la comida de carbón vegetal y se expresó en centímetros.

Preferencia del lugar condicional / Aversión y la actividad Locomotriz: El aparato de ensayo consistía en dos compartimientos de igual tamaño separados por una pared con una puerta de estilo guillotina (inserción MedAssociates ENV-512). Un compartimiento estaba rodeado de paredes blancas y tenía un suelo de varilla, mientras que el otro tenía paredes negras y un suelo de rejilla. Se utilizaron foto-haces infrarrojos que recubren el suelo de los compartimientos para rastrear la ubicación del ratón en todo momento; estos datos se utilizaron para calcular la distancia total recorrida por el animal utilizando el software Activity Monitor de MedAssociates. Estos datos se expresan como la distancia recorrida por cada uno de los animales después de cada inyección de fármaco, dividida por la distancia media recorrida por ese animal después de la inyección de solución salina.

Durante 2 días antes del ensayo, las jaulas de los animales fueron llevadas a la sala de pruebas durante 3 horas para la habituación al entorno. El día del ensayo de pre-entrenamiento, los animales se colocan en una cámara y se les permite explorar ambos lados libremente durante 20 minutos. Se calculan sus preferencias de línea de base para cada uno de los compartimientos; en el experimento de preferencia de lugar, el lado en el que se pasa más tiempo inicialmente se asigna a la solución salina, mientras que el lado opuesto se designa como el lado emparejado con el fármaco. Para la aversión al lugar, el lado inicialmente preferido está emparejado con el fármaco, mientras que al otro lado se le asigna la solución salina. Durante la fase de acondicionamiento del experimento, se deja que los animales se habitúen la sala experimental durante 1 hora antes de cada sesión. A los animales se inyectan en días alternos durante 8 días fármaco o solución salina y se les confina a un compartimiento durante 20 minutos, de modo que aprendan a asociar una condición de tratamiento con un compartimiento específico. En el día de ensayo post-acondicionamiento, los animales se colocan en el lado emparejado con solución salina y se les permite explorar libremente ambos compartimientos durante 20 minutos. Se calcula el tiempo empleado en el acondicionamiento en cada uno de los compartimientos post-acondicionamiento y se resta de la cantidad de tiempo invertido en cada uno de los compartimientos pre-acondicionado para determinar el cambio en la preferencia cada uno de los animales debido al condicionamiento.

Determinación de la DL₅₀: La letalidad se determinó 60 minutos después de la administración del compuesto de ensayo (250 mg/kg) a grupos de ratones (n = 8). Véase Gistrak et al. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 251, 469-476 (1989).

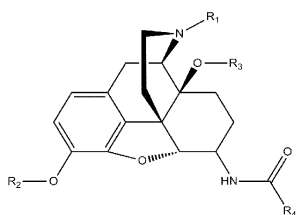
Estudios de tolerancia: Grupos de ratones (n = 10) fueron tratados con morfina (6 mg/kg s.c.) o compuesto de ensayo (1 mg/kg s.c.) dos veces al día durante 5 días. Las latencias de retirada de la cola se determinaron antes y 30 minutos después de cada una de las inyecciones. Véase Gistrak et al. (1989) *op.cit.*

Efectos de la administración crónica: A los ratones se les administraron gránulos de morfina (75 mg de base libre; NIDA) y se testaron en cuanto a la analgesia los Días 1 y 3. El Día 3 también se sometieron a ensayo con compuesto de ensayo (1 mg/kg, s.c.) para la analgesia y con naloxona (1 mg/kg, .s.c) para precipitar la retirada. Un grupo separado de ratones recibió compuesto de ensayo solo como control para su analgesia en los ratones tolerantes a morfina. De manera similar, un grupo de ratones (n = 10) se hicieron tolerantes al compuesto de ensayo mediante inyecciones dos veces al día a 1 mg/kg, s.c. durante 10 días. El Día 10 también se sometieron a ensayo con compuesto de ensayo (1 mg/kg, s.c.) para la analgesia y con naloxona (1 mg/kg, s.c.) y levalorfanol (1 mg/kg) para precipitar la retirada. Los animales fueron evaluados en cuanto a síntomas de diarrea y saltos. Véase Gistrak et al. (1989) *op.cit.*

Evaluación de la Depresión Respiratoria: Se utilizó el Sistema de Oxímetro Pulsado MouseOx (Starr Life Sciences, Pittsburgh, PA) para evaluar la frecuencia respiratoria en ratones CD1 machos adultos, despiertos y con libertad de

- movimientos. Durante 30 minutos, cada uno de los animales se habituó al dispositivo utilizando un collar en blanco, después de lo cual se colocaron en los animales los collares oxímetros. Se evaluó una frecuencia respiratoria media de cinco segundos a intervalos de 5 minutos. Se obtuvo una línea de base para cada uno de los animales durante un período de 25 minutos antes de la inyección del fármaco; comenzando 15 minutos después de la inyección, se tomaron entonces mediciones durante un período de 35 minutos. Grupos de ratones ($n = 5$) se trataron por vía subcutánea, ya sea con morfina o compuesto de ensayo y las frecuencias respiratorias se midieron para ambos conjuntos. A dosis que son cinco veces la DE_{50} de cada uno de los compuestos, es decir, 2,5 mg/kg para SMGP1 y 20 mg/kg para la morfina, la morfina mostró un 50% de depresión respiratoria, mientras que SMGP1 no mostró una depresión estadísticamente significativa en comparación con solución salina.
- 5
- 10 Los resultados representativos de estos estudios se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1



Comp.	R ₁	R ²	R ³	R ₄ ^a	K _i (nM)				Analgesia retirada de cola
					MOR	KOR	DOR	kappa ₃	DE ₅₀ (mg/kg)
SMGP1	-CH ₂ cpropilo	H	H	Ph-3I	0,11	0,03	0,24	0,16	0,53
SMGP 2	-CH ₃	H	H	Ph-3I	0,97	47,22	2,45	41,22	>10
SMGP 3	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3I	0,22	0,08	2,55	0,25	0,57
SMGP 4	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3I ^b	5,07	12,16	7,642	8,46	5,0
SMGP 5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	Ph-3I				60	
SMGP 6	-CH ₂ cbutilo	H	H	Ph-3I	0,88	0,67	2,38	11,44	
SMGP 7	-Bz	H	H	Ph-3I					
SMGP 8	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	Ph-3I	>100	>100	>100	>100	>10
SMGP 9	-CH ₂ C ₃ H ₅	CH ₃	H	Ph-3I					
SMGP 10	-CH ₃	CH ₃	H	Ph-3I					
SMGP 11	-CH ₂ CH=CH ₂	COCH ₃	H	Ph-3I					
SMGP 12	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ OCCH ₃	H	Ph-3I					
SMGP 13	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ OCCH ₃	H	Ph-3I					
SMGP 14	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	H	Ph-3I					
SMGP 15	-CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	Ph-3I					
SMGP 16	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-2I	1,56	1	22,8	29	>10

ES 2 632 932 T3

Comp.	R ₁	R ²	R ³	R ₄ ^a	K _i (nM)				Analgesia retirada de cola
					MOR	KOR	DOR	kappa ₃	DE ₅₀ (mg/kg)
SMGP 17	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4I	0,11	0,28	3,36	0,64	0,16
SMGP 18	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3F	0,47	2,05	18,19	8,09	3,24
SMGP 19	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3Cl	1,15	0,52	4,87	5,49	2,3
SMGP 20	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3Br	3,85	1,58	23,37	2,05	1,36
SMGP 21	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-H	4,03	14,27	60,78	5,82	5
SMGP 22	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3CH ₃	0,29	1,62	8,24	8,98	2
SMGP 23	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3CF ₃	0,85	0,22	2,96	9,32	0,26
SMGP 24	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3OCH ₃	0,18	4,97	17,22	1,64	0,1
SMGP 25	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3NH ₂	0,43	0,4	36	7,62	>10
SMGP 26	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3N(CH ₃) ₂	6,39	34,9	51,35	10,79	>10
SMGP 27	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3OH	0,23	2,75	11,25	5,21	10,3
SMGP 28	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3NO ₂	1,41	1,51	18,13	4,53	6,79
SMGP 29	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4OCF ₃	0,66	3,16	17,88	7,43	0,82
SMGP 30	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4OC ₄ H ₉					>10
SMGP 31	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	éster pinacólico de ácido 4borónico de Ph-					>10
SMGP 32	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4CH ₂ - tbutilo					

ES 2 632 932 T3

Comp.	R ₁	R ²	R ³	R ₄ ^a	K _i (nM)				Analgesia retirada de cola
					MOR	KOR	DOR	kappa ₃	DE ₅₀ (mg/kg)
SMGP 33	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4Si(OC ₂ H ₅) ₃					
SMGP 34	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4-I,I	0,5	0,05	0,12	0,004	0,05
SMGP 35	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4,5-1,1,1					
SMGP 36	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4-O ₂ C ₂ H ₄					>10
SMGP 37	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4-O ₂ CH ₂					>10
SMGP 38	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4-(OC ₂ H ₅) ₂					
SMGP 39	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-3,4-(OC ₂ H ₄ CF ₃) ₂					
SMGP 40	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-Ph	0,95	25,79	19,15	7,17	12,5
SMGP 41	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	C ₁₄ H ₁₀	0,74	1,29	5,51	6,64	1,47
SMGP 42	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-chexano	1,55	49,78	45,05	7,22	>10
SMGP43	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	PhCH ₂ Ph					
SMGP 44	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	PhOPh					
SMGP 45	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Antraceno					
SMGP 46	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-Ph-Ph					
SMGP 47	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	2-quinolina	0,2	0,5	150	0,01	0,04
SMGP 48	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4benzofurano					
SMGP 49	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4tiofeno					

Comp.	R ₁	R ²	R ³	R ₄ ^a	K _i (nM)				Analgesia retirada de cola
					MOR	KOR	DOR	kappa ₃	DE ₅₀ (mg/kg)
SMGP 50	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4benzopirrol					
SMGP51	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4(2-furano)					>10
SMGP52	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4(2-tiofeno)					
SMGP 53	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4(2-pirrol)					
SMGP 54	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	CH ₃	20,46	>100	>100	>100	>10
SMGP 55	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	C ₆ H ₁₃	9,5	9,15	32,2	29,65	>10
SMGP 56	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	C ₁₂ H ₂₅	0,61	9,35	32,2	29,65	>10
SMGP 57	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	chexano	11,54	17,9	>100	30,17	>10
SMGP 58	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Adamantano	6,5	7,1	>100	30,27	>10
SMGP59	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	Ph-4-SCH ₃	0,8	3,67	15,87	4,08	5,43

^a Isómero beta

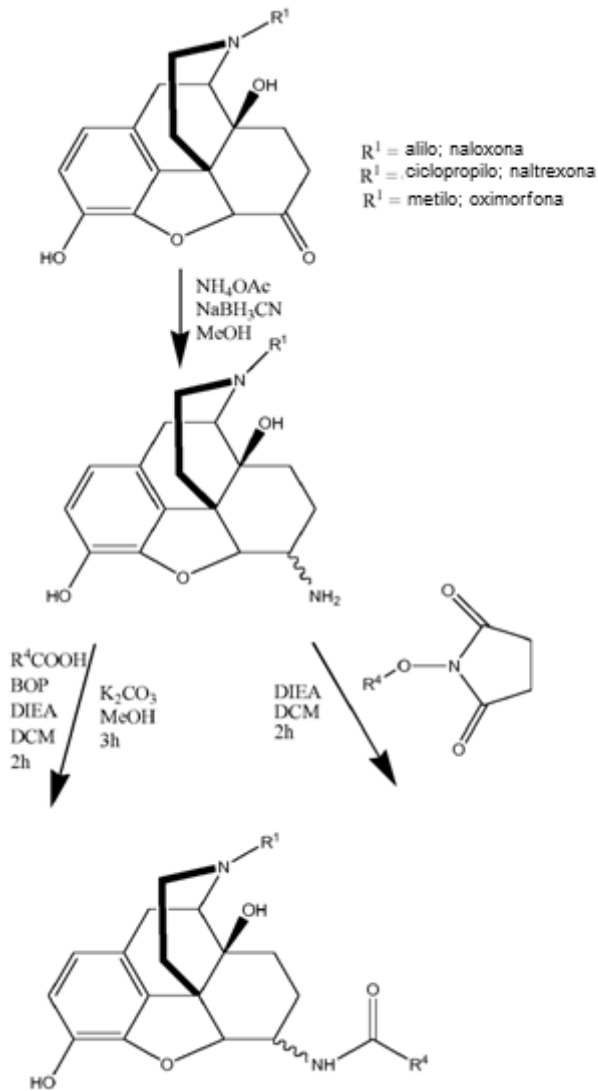
^b Isómero alfa

5 Compuesto SMGP1, que tenía tanto una alta afinidad como una alta selectividad para los receptores kappa₃, se examinó más ampliamente. El compuesto SMGP1 es un analgésico muy potente en ratones, que tiene una potencia mayor que la morfina. Sin embargo, la farmacología del fármaco difería de la morfina en una serie de criterios importantes. Naloxona es un eficaz antagonista, capaz de invertir la morfina y prácticamente todos los opiáceos utilizados clínicamente. Sin embargo, naloxona era mucho menos potente en la reversión de la analgesia provocada por SMGP1, y una serie de antagonistas selectivos contra mu, delta, kappa 1 y fármacos ORL1 tradicionales eran inactivos. Levalorfanol es un antagonista opiáceo estructuralmente análogo al agonista opiáceo levorfanol. Al igual que levorfanol, levalorfanol tiene una alta afinidad por el sitio kappa₃. Por lo tanto, no fue sorprendente que levalorfanol invirtiera efectivamente las acciones analgésicas de compuesto 1. Esto confirma la naturaleza opiácea de la respuesta. La administración crónica de morfina conduce rápidamente a una respuesta disminuida, o la tolerancia.

15 El compuesto SMGP1 también mostró cierta tolerancia con la administración crónica, aunque parecía más lenta que la observada con morfina. Sin embargo, SMGP1 no mostró tolerancia cruzada con la morfina. Cuando se administra a ratones altamente tolerantes a la morfina, SMGP1 mostró una respuesta analgésica normal. Después de la administración crónica, todos los animales a los que se administró morfina mostraron signos rápidos y drásticos de abstinencia, una medida de la dependencia física, cuando desafió con un antagonista. En contraposición, la administración crónica de SMGP1 no condujo a una dependencia física. La naloxona no precipitó la retirada que se esperaba, ya que tampoco invertía la analgesia a esta dosis y tenía una afinidad deficiente por el sitio de unión. Sin embargo, tampoco levalorfanol precipitaba la retirada, a pesar de su capacidad de invertir la analgesia, distinguiendo claramente entre SMGP1 de opiáceos clínicamente disponibles. A diferencia de otros fármacos kappa actualmente disponibles clínicamente, la SMGP1 podría utilizarse en unión con los opiáceos tradicionales, independientemente de cuánto tiempo el paciente los había estado tomando, es decir, que se podrían utilizar para reducir el dolor en un

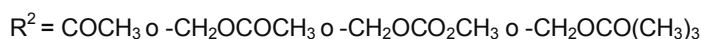
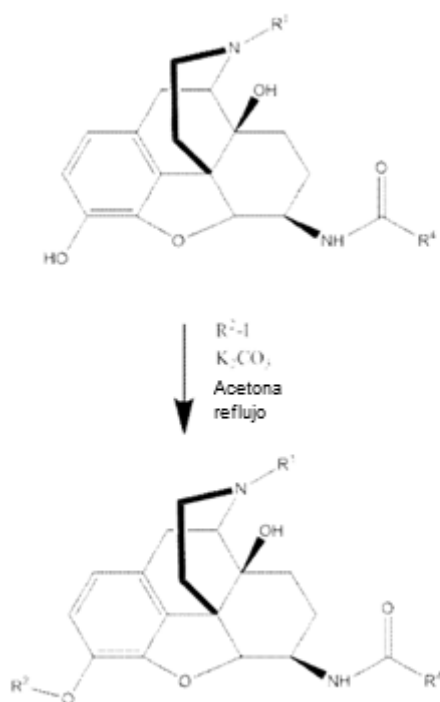
paciente dependiente de opiáceos μ . El efecto de SMGP1 en la inhibición del tránsito gastrointestinal era mínimo. Esto está en marcado contraste con la morfina. Basándose en estas observaciones, una persona de experiencia concluiría que SMGP1 tendría una mínima responsabilidad de estreñimiento.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar a través de la siguiente vía general:



5

Esta síntesis puede ser extendida para compuestos en los que R^2 es distinto de hidrógeno:



Siguen descripciones detalladas de la síntesis de compuestos representativos de la invención:

5 Procedimientos Generales: Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno positiva con un agitador magnético a temperatura ambiente utilizando material de vidrio secado en horno. ¹H-RMN se tomaron en un instrumento Bruker de 500 MHz utilizando CDCl₃ como disolvente. Gel de sílice (malla 230-400) fue utilizado en cromatografía en columna.

10 La cetona en la posición 6 de los tres opiáceos se transformó en una amina (Opiáceo-NH₂) por aminación reductora utilizando NaBH₃CN y NH₄OAc para proporcionar una mezcla de isómeros alfa y beta. Los isómeros beta y alfa se purificaron por cromatografía en columna. En una síntesis paralela, los ácidos carboxílicos sustituidos se convirtieron en éster de N-succinimidilo por reacción con N-hidroxisuccinimida en presencia de DCC y THF. El éster activado correspondiente se hizo reaccionar después con el isómero beta o alfa del Opiáceo-NH₂ en presencia de DIEA y DCM. Los derivados de aroíl-amido de opiáceos se purificaron luego por cromatografía en columna.

15 Alternativamente, los ácidos carboxílicos sustituidos se acoplaron directamente al Opiáceo-NH₂ utilizando BOP y DIEA en DCM para dar derivados 3,6-diaroílados. Los derivados de opiáceos de 3,6-diaroilo se sometieron entonces a hidrólisis básica con K₂CO₃ para proporcionar derivados de 6-aroilo de naltrexamina, naloxamina y oximorfanamina.

20 La animación reductora de naltrexona, naloxona y oximorfonina se llevó a cabo utilizando un protocolo de la bibliografía publicada por Portoghese y colaboradores (*J Med Chem* **1977** (20), 8, 1100). Típicamente, 10 g de opiáceos (30 mmol) se agitó con NH₄OAc (22 g, 0,3 mol, 10 eq) en 40 mL de metanol seco durante 10 minutos a temperatura ambiente. NaBH₃CN (1,31 g, 21 mmol, 0,7 eq) en 5 mL de metanol seco se añadió a continuación a la mezcla de reacción y el contenido se agitó durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente por adición de 10 mL de NaOH 1N, los disolventes se evaporaron en un rotavapor a 40°C. Después, el residuo se extrajo con 30 mL de DCM tres veces; los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con 25 mL de agua. Los extractos orgánicos

25 se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta formar un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. La reacción dio una mezcla de isómeros alfa y beta. Los respectivos isómeros se aislaron por cromatografía en columna utilizando 87:10:3 de EtOAc:MeOH:NH₄OH como eluyente. El isómero beta tenía una R_f más alta que el isómero alfa en una placa de TLC y se eluyó en primer lugar cuando la mezcla se sometió a cromatografía en columna. Los rendimientos de isómero beta eran aproximadamente 2,5-3 g (25-30%). Picos de RMN de los compuestos corresponden a los valores de la bibliografía.

30

Ésteres de N-hidroxisuccinimida (NHS) de ácidos carboxílicos sustituidos se sintetizaron como sigue: ácido carboxílico sustituido (7,8 mmol), NHS (1 g, 8,6 mmol, 1,1 eq), DCC (1,79 g, 8,6 mmol, 1,1 eq) en 20 mL de THF seco se agitó durante la noche. La suspensión blanca se filtró y el filtrado transparente se evaporó en un rotavapor a

40°C. El sólido blanco visto se purificó por cromatografía en columna utilizando EtOAc/hexanos como eluyentes. Un singlete a δ 2,9 que integra a 4 protones en $^1\text{H-RMN}$ y que corresponde a cuatro protones de succinimida se observó en todos los ésteres de NHS de ácidos carboxílicos sustituidos. Los rendimientos eran de aproximadamente 80-100%.

- 5 Aroilaciones de naltrexamina, naloxamina y oximorfonamina se llevaron a cabo como sigue: Procedimiento I: Opiáceo-NH₂ (200 mg, 0,6 mmol) se hizo reaccionar con DIEA (116 μl , 0,66 mmol, 1,1 eq) y ésteres de NHS de ácidos carboxílicos sustituidos (0,66 mmol, 1,1 eq) en DCM seco (5 mL) durante 2 h. La reacción se diluyó a 20 mL con DCM y se lavó con 5 mL de agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y luego se concentraron para formar un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 1-5% de MeOH:DCM como eluyentes. Los rendimientos de los compuestos diana eran 50-75%.

- 10 Procedimiento alternativo II: Opiáceo -NH₂ (200 mg, 0,6 mmol) se hizo reaccionar con BOP (271 mg, 1,2 mmol, 2 eq), DIEA (313 μl , 1,8 mmol, 3 eq) y ácido carboxílico sustituido (1,2 mmol, 2 eq) en DCM seco (5 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una columna de gel de sílice pequeña y se eluyó con 100 mL de EtOAc. La fracción de acetato de etilo se evaporó y se obtuvo un sólido blanco. El sólido obtenido se hidroliza en K₂CO₃ y MeOH. En síntesis, el contenido, habitualmente una suspensión blanca, se agitó con K₂CO₃ (622 mg, 4,22 mmol, 7 eq) y MeOH durante 3h. La suspensión blanca vista se filtró y el filtrado se concentró para formar un aceite de color amarillento o un sólido blanco. El residuo oleoso o el sólido blanco obtenido se purificó luego por cromatografía en columna utilizando 1-5% de MeOH:DCM como eluyente. Los rendimientos típicos fueron de alrededor de 65%.

Síntesis de realizaciones individuales:

- 20 SMGP1: Compuesto SMGP1 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β -naltrexamina, éster de NHS del ácido 3-yodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ δ : 8,16 (s, 1H), 7,8-7,74 (m, 2H), 7,35-7,34 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,68-6,67 (d, 1H), 6,56-6,54 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,15-3,0 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 4H), 0,84 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). ESI-MS m/z : 573,2 (MH⁺).

- 25 SMGP2: Compuesto SMGP2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β -oximorfanamina, éster de NHS del ácido 3-yodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ δ : 8,13 (s, 1H), 7,8-7,78 (d, 2H), 7,76-7,76 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,73-6,71 (d, 1H), 6,57-6,59 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,9-1,25 (m, 5H). ESI-MS m/z : 533,13 (MH⁺).

- 30 SMGP3: SMGP3 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β -naloxamina, éster de NHS del ácido 3-yodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 75%. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl₃) δ : 8,16 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,69 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,57 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,14-1,2, 14H). $^{13}\text{C-RMN}$ (600 MHz, CDCl₃) δ : 165,4, 142,9, 140,3, 139,2, 136,4, 136,2, 135,2, 130,6, 130,1, 126,1, 124,7, 119,3, 118,1, 117,6, 94,3, 92,9, 70,2, 62,4, 57,8, 50,5, 47,3, 43,6, 31,5, 29,0, 23,2, 22,7 ppm. ESI-MS m/z : 559,1 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄l (MH⁺), 559,1094; encontrado, 559,1099.

- 35 SMGP4: SMGP4 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando α -naloxamina, éster de NHS del ácido 3-yodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 73%. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl₃) δ : 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,18 (d, J = 18,5 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,50-1,00 (m, 15 H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (600 MHz, CDCl₃) δ : 165,5, 145,1, 140,3, 137,2, 136,6, 136,0, 135,2, 130,8, 130,1, 126,3, 125,9, 119,4, 118,0, 117,3, 94,2, 90,1, 69,7, 62,3, 58,1, 47,2, 46,7, 42,9, 33,3, 28,9, 23,0, 21,0 ppm. MS(ESI) m/z (%) 559 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄l (MH⁺), 559,1094; encontrado, 559,1107.

- 45 SMGP8: SMGP8 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando 3-OMe- β -naloxamina, éster de NHS del ácido 3-yodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 36%; $^1\text{H-RMN}$ δ : 8,19 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15-0,1 (m, 14H). MS (ESI) m/z (%) 573 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₇H₃₀N₂O₄l (MH⁺), 573,1250; encontrado, 573,1252.

- 50 SMGP16: SMGP16 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β -naloxamina, ácido 2-yodobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 60%; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,87 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,51 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,49-1,26 (m, 14H). $^{13}\text{C-RMN}$ (600 MHz, CDCl₃) δ : 169,2, 142,9, 142,2, 139,9, 139,6, 135,2, 131,1, 130,8, 128,3, 128,2, 124,8, 119,3, 118,0, 117,6, 93,2, 92,4, 70,2, 62,4, 57,7, 50,8, 47,5, 43,6, 31,0, 29,5, 23,5,

- 55

22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 559 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄I (MH⁺), 559,1094; encontrado, 559,1115.

5 SMGP17: SMGP17 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 4-yodobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 43%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,78 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 6,7 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,23-5,2 (m, 2H), 4,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,19-1,5 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 169,3, 143,8, 143,1, 139,0, 138,9, 135,1, 130,3, 130,0, 99,4, 91,9, 71,4, 64,7, 56,7, 53,3, 49,6, 47,7, 45,8, 31,1, 28,9, 24,6, 24,0 ppm. MS (ESI) m/z (%) 559 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄I (MH⁺), 559,1094; encontrado, 559,1099.

10 SMGP18: SMGP18 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-fluorobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 70%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14-1,28 (m, 14H). MS (ESI) m/z (%) 451 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄F (MH⁺), 451,2033; encontrado, 451,2031.

15 SMGP19 SMGP19 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-clorobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 72%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 5,82-5,81 (m, 1H), 5,2-5,17 (m, 2H), 4,51-4,5 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,14-1,28 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 165,7, 142,9, 139,2, 136,1, 135,2, 134,6, 131,5, 130,5, 129,8, 127,5, 125,1, 124,7, 119,3, 118,1, 117,6, 92,7, 70,3, 62,4, 57,8, 50,5, 47,2, 43,6, 31,6, 29,0, 23,2, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 467 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄Cl (MH⁺), 467,1738; encontrado, 467,1737.

20 SMGP20 SMGP20 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-bromobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 70%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,52 (d, J = 8,75 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,14-1,5 (m, 14H). MS (ESI) m/z (%) 511 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄Br (MH⁺), 511,1232; encontrado, 511,1250.

25 SMGP21 SMGP21 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido benzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 32%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 2H), 4,5 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,13-1,25 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 143,3, 139,2, 135,2, 134,5, 131,5, 130,7, 128,6, 127,0, 125,0, 119,2, 118,1, 117,5, 93,3, 70,2, 62,5, 57,8, 49,8, 47,2, 43,6, 31,7, 28,9, 23,2, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 433 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄ (MH⁺), 433,2127; encontrado, 433,2125.

30 SMGP22 SMGP22 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-toluico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 49%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,67 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 2H), 4,55 (d, J = 7,05 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,36-1,5 (m, 16H). ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 167,3, 143,1, 139,3, 138,4, 135,2, 134,4, 132,3, 130,7, 128,4, 127,8, 124,8, 123,9, 119,2, 118,1, 117,6, 93,3, 70,2, 62,5, 57,8, 50,2, 47,3, 43,6, 31,5, 29,1, 23,5, 22,7, 21,4 ppm. MS (ESI) m/z (%) 447 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₇H₃₁N₂O₄ (MH⁺), 447,2284; encontrado, 447,2290.

35 SMGP23 SMGP23 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-trifluorotoluico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 69%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,01 (s, 3H), 8,0 (m, 1H), 7,89-7,88 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 6,5 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 5,2-5,13 (m, 2H), 4,67 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,54-1,24 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 165,7, 142,9, 139,2, 136,1, 135,2, 134,6, 131,5, 130,5, 129,8, 127,5, 125,1, 124,7, 119,3, 118,1, 117,6, 92,7, 70,3, 62,4, 57,8, 50,5, 47,2, 43,6, 31,6, 29,0, 23,2, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 501 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₇H₂₈N₂O₄F₃ (MH⁺), 501,2001; encontrado, 501,2004.

40 SMGP24 SMGP24 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-anísico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 60%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,56 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,0 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72-1,25 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 170,0, 161,3, 143,8, 143,1, 136,9, 130,7, 127,9, 126,6,

45

50

55

121,8, 121, 120,5, 119,8, 118,6, 113,7, 91,9, 71,4, 64,7, 55,9, 53,2, 49,3, 47,6, 31,1, 29,0, 24,6, 24,1 ppm. MS (ESI) m/z (%) 463 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₇H₃₁N₂O₅ (MH⁺), 463,2233; encontrado, 463,2232.

5 SMGP25 SMGP25 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-amino-benzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 30%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,2-7,16 (m, 1H), 7,1 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,81-5,8 (m, 1H), 5,19-5,16 (m, 2H), 4,46 (d, J = 5,85 Hz, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,48-1,22 (m, 16H). MS (ESI) m/z (%) 448 (MH⁺). HRMS calculada para C₂₆H₃₀N₃O₄ (MH⁺), 448,2236; encontrado, 448,2230.

10 SMGP26 SMGP26 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-dimetilamino-benzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 60%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,68 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,81 (d J = 6,5 Hz, 1H), 3,95-1,55 (m, 23H) ppm. MS (ESI) m/z (%) 476 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₈H₃₄N₃O₄ (MH⁺), 476,2549; encontrado, 476,2544.

15 SMGP27 SMGP27 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-hidroxi-benzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 39%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44 (m, 3H), 7,3-7,28 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 6,6 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 5,82-5,8 (m, 1H), 5,22-5,17 (m, 2H), 4,51 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 4,062 (m, 1H), 3,51-1,51 (m, 14H). MS (ESI) m/z (%) 449 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₉N₂O₅ (MH⁺), 449,2076; encontrado, 449,2080.

25 SMGP28 SMGP28 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3-nitrobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 59%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,22 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 6,69 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,2-5,17 (m, 2H), 4,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,14-1,25 (m, 14H). MS (ESI) m/z (%) 478 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₈N₃O₆ (MH⁺), 479,1978; encontrado, 478,1967.

30 SMGP29 SMGP29 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 79%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,87 (d, J = 11,75 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,75 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,72 (d, J = 11,75 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 11,75 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,23-5,16 (m, 2H), 4,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,33-1,28 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 168,7, 152,8, 143,8, 143,2, 134,5, 130,6, 127,9, 126,6, 122,7, 121,8, 121,0, 119,7, 91,9, 71,4, 64,7, 56,7, 53,3, 48,3, 47,6, 31,1, 28,9, 24,6, 24,1 ppm. MS (ESI) m/z (%) 517 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₇H₂₈N₂O₅F₃ (MH⁺), 517,1950; encontrado, 517,1956.

35 SMGP30 SMGP30 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 4-butoxibenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. ¹H-RMN δ: 7,77-7,75 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 2H), 6,73-6,71 (d, 1H), 6,57-6,55 (d, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,22-5,15 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,47-0,97 (m, 21H) ESI-MS m/z: 503,24 (MH⁺).

40 SMGP34 SMGP34 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 3,4-diyodobenzoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 63%; ¹H-RMN δ: 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15-0,1 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 164,9, 142,1, 139,3, 139,2, 137,9, 135,1, 130,4, 127,5, 124,5, 119,5, 118,2, 117,6, 112,1, 108,2, 92,4, 70,4, 62,4, 57,8, 51,4, 47,3, 43,6, 31,2, 29,5, 23,5, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 685 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₂₇N₂O₄I₂ (MH⁺), 685,0060; encontrado, 685,0052.

45 SMGP35 Compuesto SMGP35 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, éster de NHS del 3,4,5-triyodobenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. ¹H-RMN δ: 8,57 (s, 2H), 6,88-6,87 (d, 1H), 6,72-6,7 (d, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H), 5,22-5,15 (m, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,14-1,5 (m, 14H) ESI-MS m/z: 810,92 (MH⁺).

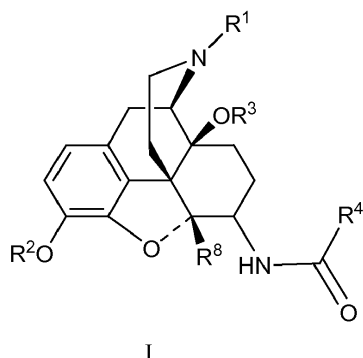
50 SMGP36 Compuesto SMGP36 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, éster de NHS del ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. ¹H-RMN δ: 7,36 (s, 1H), 7,31-7,3 (d, 1H), 7,05-7,03 (d, 1H), 6,88-6,87 (d, 1H), 6,73-6,72 (d, 1H), 6,58-6,56 (d, 1H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,22-5,16 (m, 2H), 4,49-4,48 (d, 1H), 4,28-4,27 (m, 4H), 4,1 (m, 1H), 3,49-1,24 (m, 14H) ESI-MS m/z: 491,10 (MH⁺).

55 SMGP40 SMGP40 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, éster de NHS del ácido bifeníl-4-carboxílico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 85%; ¹H-

- 5 RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,89 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 7,66-7,61 (m, 4H), 7,46 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 5,82-5,79 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 2H), 4,53-4,52 (d, J = 5,15 Hz, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,15-1,25 (m, 14H). ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 166,7, 144,2, 143,2, 140,1, 139,2, 135,2, 133,1, 130,6, 128,9, 128,0, 127,6, 127,2, 119,2, 118,1, 117,6, 92,9, 70,2, 62,5, 57,8, 50,1, 47,2, 43,6, 31,7, 31,0, 28,9, 23,2, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z: 509,09 (MH⁺). HRMS calculado para C₃₂H₃₃N₂O₄ (MH⁺), 509,2440; encontrado, 509,2423.
- 10 SMGP41 SMGP41 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, éster de NHS del ácido naftalen-2-carboxílico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 89%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 4H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,10-1,05 (m, 15 H) ppm. ¹³C-RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 170,0, 147,5, 140,4, 136,4, 134,0, 132,3, 130,1, 129,3, 129,1, 129,0, 128,8, 127,9, 125,1, 123,4, 121,0, 119,6, 89,7, 71,4, 71,0, 63,9, 57,0, 47,7, 47,2, 47,0, 31,8, 30,7, 24,6, 20,9 ppm. MS (ESI) m/z (%) 483 (MH⁺). HRMS calculado para C₃₀H₃₁N₂O₄ (MH⁺), 483,2284; encontrado, 483,2293.
- 15 SMGP42 SMGP42 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (I) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, éster de NHS del ácido 4-ciclohexilbenzoico y DIEA en DCM. Se obtuvo un sólido blanco. ¹H-RMN δ: 8,11-8,09 (d, 1H), 7,75-7,73 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,73-6,71 (d, 1H), 6,57-6,55 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,51 (d, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,11-1,1 (m, 14H) ESI-MS m/z: 515,35 (MH⁺).
- 20 SMGP54 SMGP54 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido acético, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 33%; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,18 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,15-0,80 (m, 18 H) ppm. MS (ESI) m/z (%) 371 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₁H₂₇N₂O₄ (MH⁺), 371,1971; encontrado, 371,1965.
- 25 SMGP55 SMGP55 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido hexanoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 50%; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,15-0,80 (m, 26 H) ppm. MS (ESI) m/z (%) 427 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₃₅N₂O₄ (MH⁺), 427,2597; encontrado, 427,2591.
- 30 SMGP56 SMGP56 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido dodecanoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 35%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,10-0,86 (m, 38 H) ppm. MS (ESI) m/z (%) 511 (MH⁺). HRMS calculado para C₃₁H₄₇N₂O₄ (MH⁺), 511,3536; encontrado, 511,3550.
- 35 SMGP57 SMGP57 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido ciclohexanoico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 33%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,15-0,80 (m, 26 H) ppm. ¹³C-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 143,1, 139,5, 135,3, 130,8, 124,7, 119,1, 118,0, 117,6, 93,7, 70,1, 62,5, 57,7, 49,7, 47,3, 45,7, 43,6, 31,3, 29,7, 29,6, 29,3, 25,8, 25,7, 23,6, 22,7 ppm. MS (ESI) m/z (%) 439 (MH⁺). HRMS calculado para C₂₆H₃₅N₂O₄ (MH⁺), 439,2597; encontrado, 439,2602.
- 40 SMGP58 SMGP58 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general (II) arriba descrito, utilizando β-naloxamina, ácido 1-adamantil-carboxílico, BOP y DIEA en DCM, seguido de hidrólisis de la base. Se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 26%; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,18 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,15-0,76 (m, 29 H) ppm. MS (ESI) m/z (%) 491 (MH⁺). HRMS calculado para C₃₀H₃₉N₂O₄ (MH⁺), 491,2910; encontrado, 491,2912.
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

5 R¹ es alilo,

R² se elige de hidrógeno, acilo (C₁-C₆), oxaalquilo (C₁-C₆) y aciloxaalquilo (C₁-C₆);

R³ se elige de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

R⁴ se elige de

10 (a) fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de amino, bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

(b) naftileno opcionalmente sustituido;

(c) antraceno opcionalmente sustituido; y

(d) heterociclo aromático opcionalmente sustituido;

R⁸ se elige de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆); y

15 R¹⁰ es fenilo, opcionalmente sustituido, heterociclo aromático opcionalmente sustituido u oxígeno no aromático o heterociclo de azufre opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes sobre naftileno, antraceno, heterociclo o R¹⁰ se eligen independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), acilo (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

20 R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se elige de

(a) fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de amino, bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y R¹⁰;

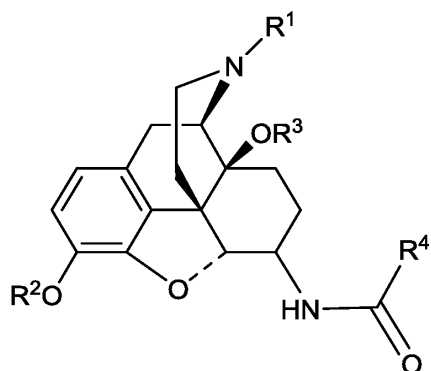
(b) naftileno opcionalmente sustituido;

25 (c) antraceno opcionalmente sustituido; y

(d) heterociclo aromático elegido de piridina, tiofeno, furano y pirrol opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos de bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃) y alcoxi (C₁-C₃); y

R⁸ es hidrógeno.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de fórmula:

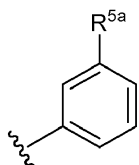


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^2 se elige de H, acetilo, acetoximetilo, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 se elige de H y CH_3 .

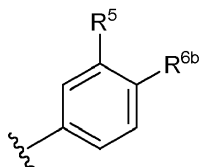
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^4 es



en donde:

10 R^{5a} se elige de bromo, cloro, yodo, haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), preferiblemente trifluorometilo, haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$), preferiblemente trifluorometoxi y R^{10} , eligiéndose R^{10} preferiblemente de fenilo, furanilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y acetilo;

o



15 en donde:

R^5 se elige de bromo, cloro, yodo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, fenilo, tiofenilo y furanilo; y

R^{6b} se elige de bromo, cloro, yodo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, fenilo, tiofenilo y furanilo,

20 con la condición de que tanto R^5 como R^{6b} no sean fenilo o heteroarilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^4 es 3,4-diyodofenilo.

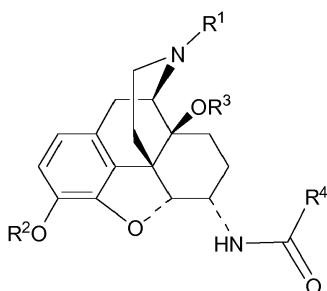
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustituyente amida en la posición 6 de oximorfona está en la configuración β , y R^4 es fenilo sustituido en posiciones distintas a 2 o 6 con uno a tres sustituyentes elegidos de bromo, cloro, yodo, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y R^{10} ; o

25 fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con dos sustituyentes elegidos independientemente de bromo, cloro, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi; o

fenilo sustituido en la posición 3 o 4 con un sustituyente elegido de bromo, cloro, yodo, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi y R¹⁰;

y R¹⁰ se elige de fenilo, furanilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes elegidos independientemente de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilendioxi y acetilo.

- 5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R² es H; R³ es hidrógeno; y R⁴ es 3,4-diyodofenilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R⁴ es 3-yodofenilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustituyente de amida en la posición 6 de oximorfona está en la configuración β y R⁴ es quinolina opcionalmente sustituida.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



10

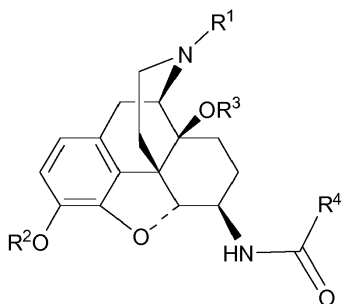
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R² es H;

R³ es H; y

R⁴ es 3-yodofenilo.

- 15 13. Un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es alilo;

- 20 y R², R³, R⁴ se eligen del grupo consistente en:

- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
 - R² es COCH₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
 - R² es CH₂OCCH₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
 - R² es CH₂OCOC(CH₃)₃, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-yodofenilo;
- 25
- R² es hidrógeno, R³ es CH₃, R⁴ es 3-yodofenilo;
 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 2-yodofenilo;
 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 4-yodofenilo;

- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-fluorofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-clorofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 3-bromofenilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es fenilo;
- 5 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es bencilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3CF₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3OCH₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3NH₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3N(CH₃)₂;
- 10 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3OH;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3NO₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4OCF₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4OC₄H₉;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es éster pinacólico del ácido Ph-4borónico;
- 15 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4CH₂-tbutilo;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4Si(OC₂H₅)₃;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4,5-I,I,I
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-O₂C₂H₄;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-O₂CH₂;
- 20 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-(OC₂H₅)₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-3,4-(OC₂H₄CF₃)₂;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-Ph;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es C₁₄H₁₀;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-chexano;
- 25 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es PhCH₂Ph;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es PhOPh;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es antraceno;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-Ph-Ph;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es 2-quinolina;
- 30 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4benzofurano;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4tiofeno;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4benzopirrol;
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-furano);
- R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-tiofeno);
- 35 - R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, R⁴ es Ph-4(2-pirrol); y

- R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^4 es Ph-4-SCH₃.

14. Un compuesto radiomarcado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. El compuesto radiomarcado de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^2 , R^3 y R^8 son H; y R^4 es 3-¹²⁵I-fenilo o 3,4-di-¹²⁵I-fenilo.

5 16. Un método para someter a ensayo el receptor kappa₃, que comprende exponer un tejido a un compuesto radiomarcado de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, lavar dicho tejido y medir la cantidad y/o ubicación de dicho compuesto radiomarcado en dicho tejido.

10 17. Un compuesto radiomarcado de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, para uso en un método para someter a ensayo un receptor de tipo opiáceo, comprendiendo el método exponer el compuesto radiomarcado a una fuente de receptor *in vitro* o *in vivo*, y medir la cantidad y/o ubicación de dicho compuesto radiomarcado unido al receptor.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en terapia, preferiblemente para uso en reducir el dolor.