

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 329**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2012 PCT/US2012/044928**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003720**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2012 E 12805087 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2725908**

54 Título: **Compuestos opioides de acción periférica**

30 Prioridad:

29.06.2011 US 201161502721 P

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

19.10.2017

73 Titular/es:

**ALKERMES, INC. (100.0%)
852 Winter Street
Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**BLUMBERG, LAURA, COOK y
ARNELLE, DERRICK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 638 329 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

Compuestos opioides de acción periférica

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional n.º 61/502.721, presentada el 29 de junio de 2011.

Campo técnico

10 Esta invención se refiere a compuestos opioides que actúan periféricamente como moduladores del receptor de opioides.

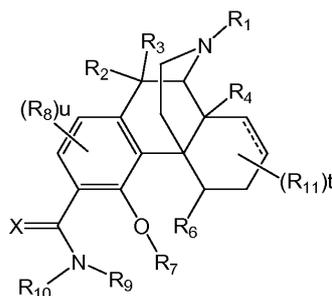
Antecedentes de la invención

15 Los opioides han sido objeto de intensas investigaciones desde el aislamiento de la morfina en 1805, y se han identificado miles de compuestos que tienen actividad opiácea o similar a los opioides. Se han empleado muchos compuestos interactivos para los receptores de opioides, incluyendo los utilizados para producir analgesia (por ejemplo, morfina) y los utilizados para tratar la adicción a fármacos (por ejemplo, naltrexona) en la terapia humana. Casi todos los opioides terapéuticamente útiles en las clases de benzomorfolano y morfina tienen un grupo hidroxilo fenólico (OH) en una posición que está numerada como "8" en el sistema de numeración usado para las 2,6-metano-3-benzazocinas [por ejemplo, ciclazocina y EKC (etilceticiclazocina)] y que está numerada como "3" en el sistema de numeración utilizado para los morfinaños (por ejemplo, morfina). Cuando el grupo 3-hidroxilo es reemplazado por una serie de restos neutros polares pequeños, tales como grupos carboxamida y tiocarboxamida, la posición 4 adyacente se puede sustituir con un hidroxilo para producir compuestos con alta afinidad por el receptor de opioides. (Wentland M: documentos WO 2009023567; WO 2010011619; US 6784187; US 6887998; US 7262298; US 7557119). Los compuestos que se unen a dichos receptores probablemente son útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por los receptores de opioides, por ejemplo, que median en la analgesia, la lucha contra las drogas y la adicción a opioides, la adicción al alcohol, sobredosis de drogas, enfermedades mentales, comportamiento compulsivo, disfunciones de la vejiga, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, dolor inflamatorio, dolor mediado periféricamente y neuropático, tos, convulsiones, edema pulmonar, diarrea, estreñimiento, prurito, trastornos cardíacos, cardioprotección, y protección cognitiva, depresión respiratoria, síndrome de intestino irritable y trastornos gastrointestinales, inmunomodulación, ingesta compulsiva, anorexia, hiperalgesia, discinesia, ganancia de peso inducida por anti-psicóticos y como agentes anti-tumorales.

35 Las potentes acciones antinociceptivas de los opioides clásicos como la morfina tradicionalmente se consideran mediadas predominantemente a nivel central a través de una acción a nivel supraspinal o espinal. También se ha demostrado que los efectos antinociceptivos se producen después de la aplicación local de opioides en la periferia, por ejemplo, en modelos de contorsión de ratón, y en modelos de inflamación o dolor neuropático en rata. Estos efectos se han atribuido a las acciones inducidas por los opioides mediadas por los receptores de opioides periféricos. Los estudios neuroanatómicos, moleculares y electrofisiológicos han demostrado que dichos receptores se expresan en terminales periféricos de neuronas sensoriales donde pueden modular tanto las funciones neuronales aferentes como eferentes, dando lugar a la antinocicepción. (Furst et al., J. Pharmacol Exp. Ther. 2005 312 (2), 609-18). Además, los receptores de opioides se han encontrado en células inmunológicas que se sabe que migran a los tejidos entéricos y células epiteliales que recubren el tracto gastrointestinal. Como tal, los opioides que interactúan con receptores de opioides periféricos sin cruzar la barrera hematoencefálica se podrían usar como analgésicos potentes y carentes de efectos secundarios mediados centralmente y son de interés en el tratamiento de enfermedades mediadas por opioides.

50 Sumario

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en la que:

u es 0, 1 o 2;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X es S u O;

R₁ se selecciona entre un grupo alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

cada R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, y R₁₁, se seleccionan independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -OR₂₀, -SR₂₀, -NR₂₀R₂₁, -C(O)R₂₀, -C(O)OR₂₀, -C(O)NR₂₀R₂₁, -N(R₂₀)C(O)R₂₁, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; o

como alternativa R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=X; como alternativa, dos grupos R₁₁ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo C=X o C=CH₂;

en las que cada R₂₀ y R₂₁ se selecciona independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₇ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₉ se selecciona entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; y R₁₀ se selecciona entre un arilo sustituido en la Tabla A.

La invención se refiere además a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno modulando la actividad de un receptor de opioides que comprende la etapa de administrar un compuesto de Fórmula I a un sujeto que lo necesite.

Descripción de las figuras:

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos, en los que los mismos caracteres de referencia se refieren a las mismas partes en las diferentes vistas. Los dibujos no son necesariamente a escala, poniéndose es su lugar énfasis en ilustrar los principios de la invención.

FIG. 1: La administración (intraplantar) del Compuesto 4 produjo una inversión dependiente de la dosis de los déficit de soporte de peso inducidos por CFA a 3, 10 y 30 µg/pata.

FIG. 2: La administración (intraplantar) de morfina produjo una inversión dependiente de la dosis de déficit de soporte de peso inducido por CFA a 3, 10 y 30 µg/pata.

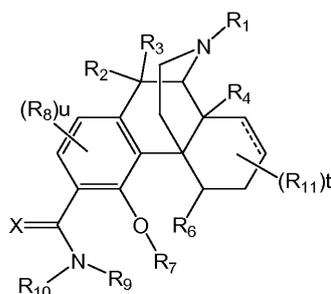
FIG. 3: Se evaluaron las propiedades antinociceptivas de la administración subcutánea (SC) del Compuesto 4 a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg en la prueba de antinocicepción de rata sobre una placa caliente.

FIG. 4: La administración subcutánea del Compuesto 4 produjo una inversión dependiente de la dosis de los eventos inducidos por formalina en un modelo de dolor de formalina.

FIG. 5: La administración (intra-peritoneal) del Compuesto 4 bloqueó la contorsión inducida por ácido acético de una manera dependiente de la dosis en un modelo de contorsión por dolor inflamatorio inducido por ácido acético.

Descripción detallada

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en la que:

u es 0, 1 o 2;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X es S u O;

5 R₁ se selecciona entre un grupo alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

10 cada R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, y R₁₁, se selecciona independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -OR₂₀, -SR₂₀, -NR₂₀R₂₁, -C(O)R₂₀, -C(O)OR₂₀, -C(O)NR₂₀R₂₁, -N(R₂₀)C(O)R₂₁, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; o

15 como alternativa R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=X; como alternativa, dos grupos R₁₁ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo C=X o C=CH₂;

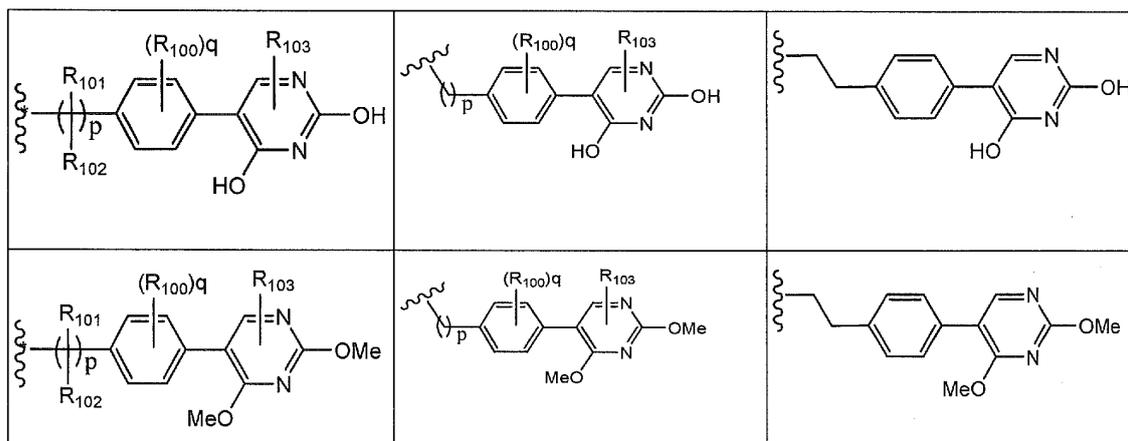
en las que cada R₂₀ y R₂₁ se selecciona independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

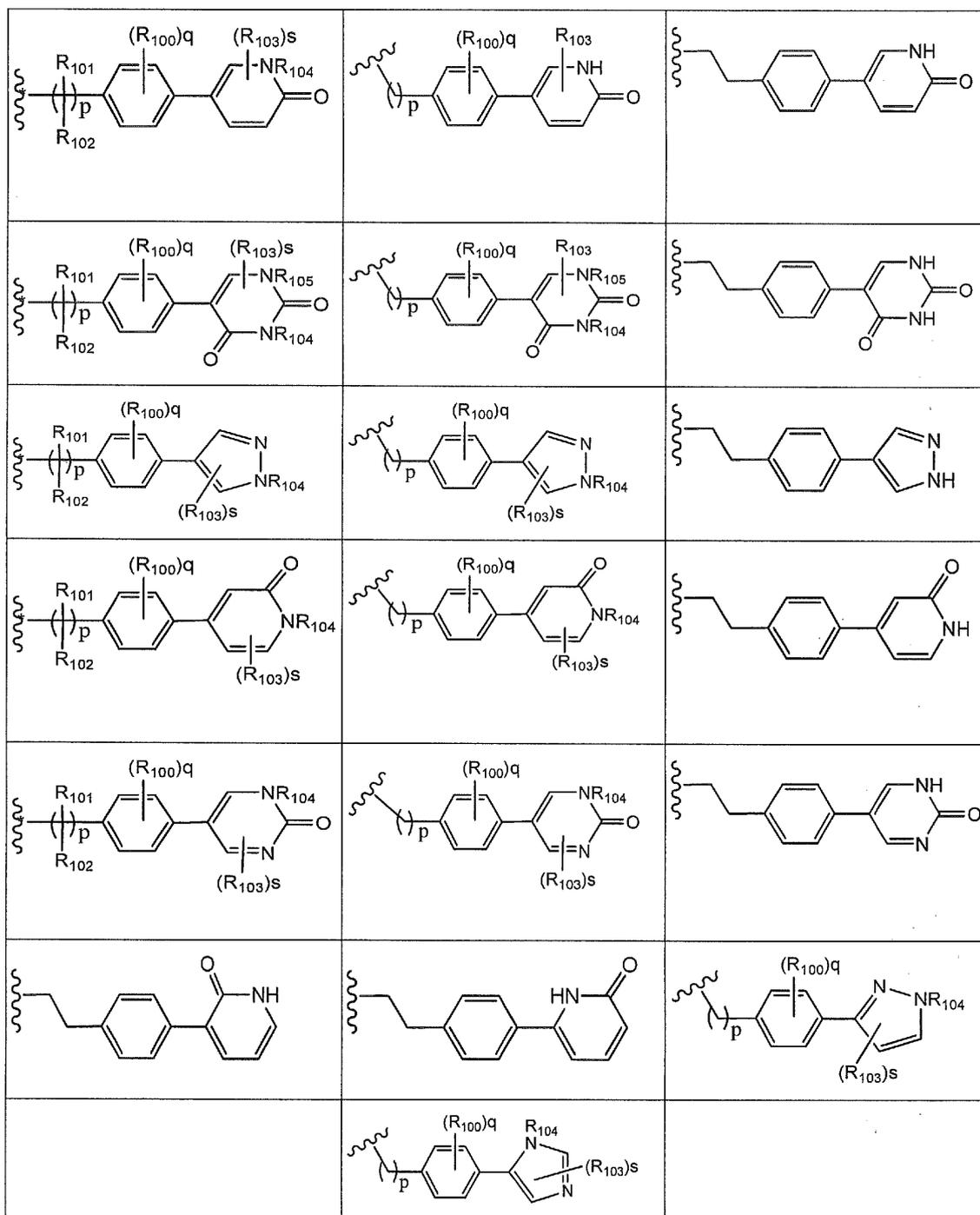
20 R₇ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₉ se selecciona entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

25 R₁₀ se selecciona entre la Tabla A:

Tabla A





en la que s es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

5 q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

Cada R_{100} , R_{101} , R_{102} , R_{103} , R_{104} y R_{105} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)OR_{20}$, $-C(O)NR_{20}R_{21}$, $-N(R_{20})C(O)R_{21}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; y en el que el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo,

10

15

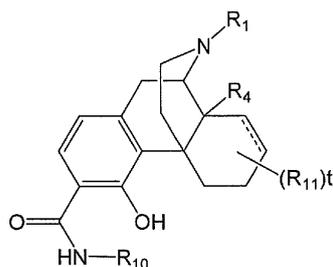
alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y alifático.

5 En una realización preferida, R_7 es hidrógeno.

En una realización preferida, u es 1.

En una realización preferida, X es oxígeno.

10 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula V o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula V

15 En una realización preferida, R_1 se selecciona entre $-(CH_2)_a-C-C_3H_5$, $-(CH_2)_a-C-C_4H_7$, $-(CH_2)_a-C-C_5H_9$, $-(CH_2)_a-CH=CH_2$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_2$ -fenilo o $-(CH_2)_a-CH=C(CH_3)_2$ en las que a es independientemente 0, 1, 2 o 3.

En una realización preferida, R_4 es hidrógeno o hidroxilo.

20

En una realización preferida, R_9 es hidrógeno.

La invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I como se define anteriormente para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado entre dolor, adicción a las drogas, adicción a los opioides, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, íleo postoperatorio, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de la motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, e hiperalgesia.

25

30 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la Tabla B:

Tabla B

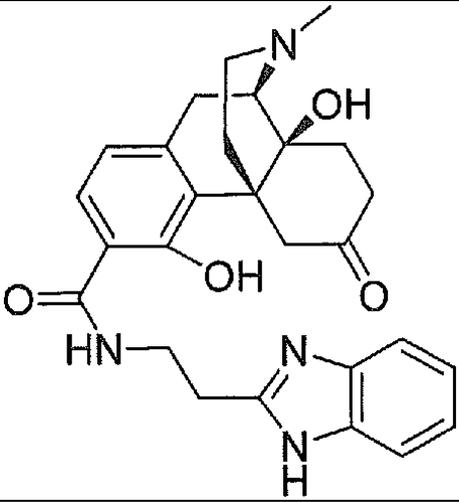
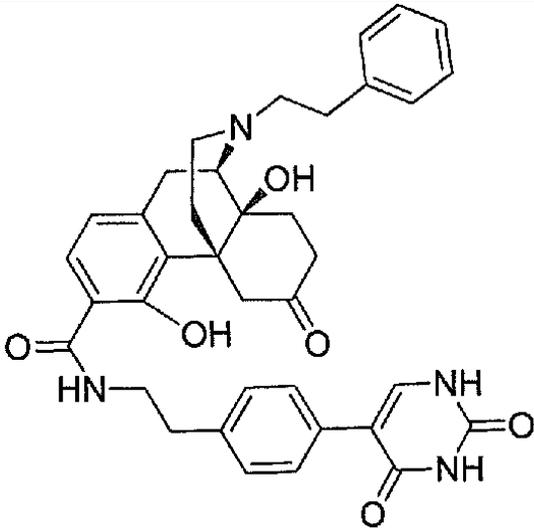
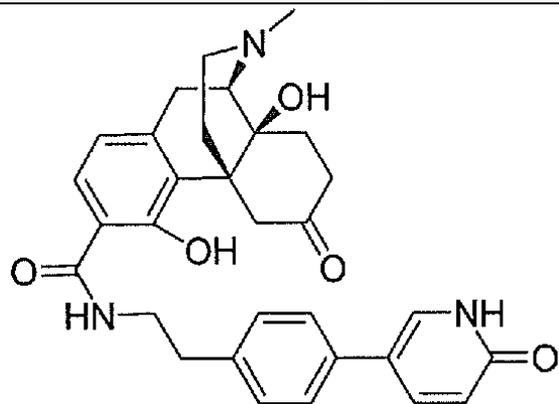
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
1.		2.	
3.		4.	

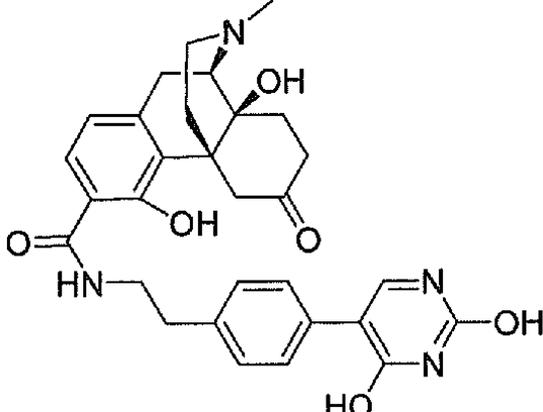
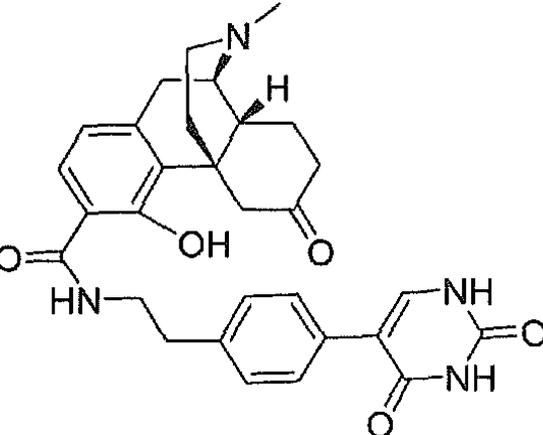
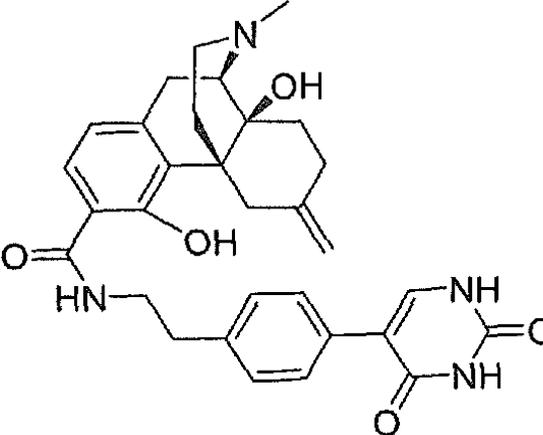
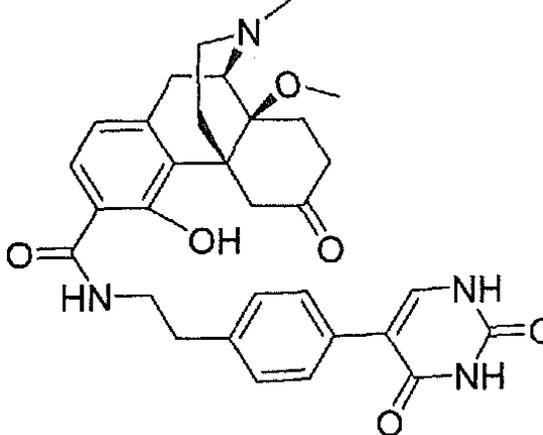
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
5.		6.	
7.		8.	
9.		10.	
13.		14.	
15.		16.	

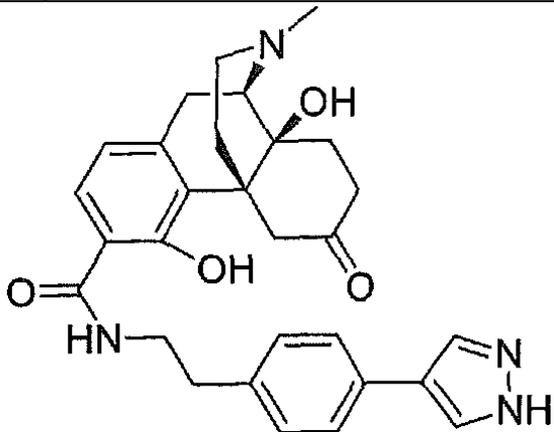
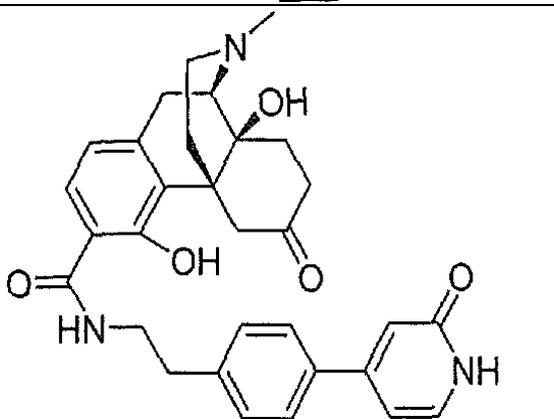
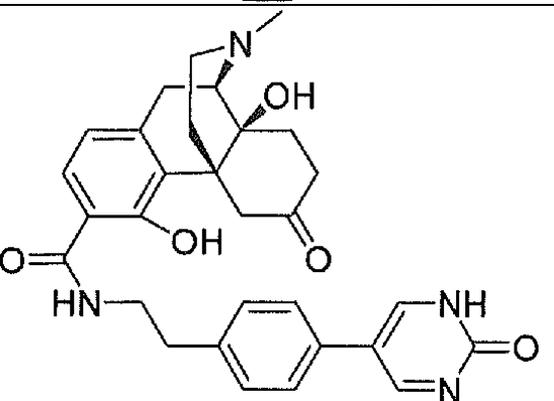
En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B, en el que R₁₀ se selecciona entre la tabla A y R₉ es hidrógeno.

- 5 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla C o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto n.º 1 es un compuesto de referencia:

Tabla C

N.º	Compuesto
1	
2	
3	

N.º	Compuesto
4	
5	
6	
7	

N.º	Compuesto
8	
10	
11	

En una realización más preferida, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por el receptor de opioides que comprende la etapa de administrar un compuesto de la Tabla C a un sujeto en necesidad del mismo. En una realización, la invención se refiere al uso en el tratamiento del dolor que comprende la administración de un compuesto de Fórmula I a un sujeto que lo necesite. En una realización, el dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor visceral, dolor relacionado estructural, dolor por cáncer, dolor relacionado con lesiones de tejidos blandos, dolor relacionado con enfermedad progresiva, dolor neuropático y dolor agudo por lesión aguda, dolor agudo por traumatismo, dolor agudo por cirugía, dolor crónico de cabeza, dolor crónico por condiciones neuropáticas, dolor crónico postaccidente cerebrovascular y dolor crónico por migraña. En una realización, el dolor está asociado a osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor de muelas, quemadura, quemadura de sol, mordedura de serpiente, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea en racimos, migraña, neuropatía periférica, neuropatía bilateral periférica, neuropatía diabética, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migrante, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia

5 craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia de Vidian, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, cefalea sinusal, cefalea tensional, alumbramiento, parto, calambres menstruales, y cáncer.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento del dolor asociado a la artritis. En una realización, la artritis se selecciona entre artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, periartrosis escapulohumeral.

10 Los compuestos de la presente solicitud muestran buenas afinidades de unión a los receptores de opioides. Algunos de los compuestos de la invención muestran actividad agonista en función de su capacidad de unión inducida por GTPyS en uno o más de los receptores de opioides (MOR, DOR, KOR o NOP). Como tal, los compuestos de la presente solicitud son útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por la activación del receptor de opioides; por ejemplo: la mediación de la analgesia, la lucha contra la adicción a drogas y opioides, adicción al alcohol, sobredosis de drogas, enfermedades mentales, disfunciones de la vejiga, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, dolor inflamatorio, dolor neuropático, tos, edema pulmonar, diarrea, prurito, trastornos cardíacos, cardioprotección, y protección cognitiva, depresión respiratoria, síndrome de intestino irritable y trastornos gastro-intestinales, inmunomodulación, y agentes anti-tumorales.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos para tratar enfermedades en las que se desea la unión de un ligando principalmente al receptor de opioides μ . Los compuestos de interés también pueden unirse a los receptores κ y δ . Los receptores de opioides pueden estar localizados en el sistema nervioso central situado fuera en la periferia y estar localizados en células nerviosas, células inmunológicas, células gliales o células epiteliales. Si los compuestos se inyectan directamente en el sistema nervioso central (SNC) se unirían allí a los receptores de opioides.

30 En una realización, los compuestos son agonistas del receptor de opioides. En otra realización, los compuestos son antagonistas opioides que previenen o tratan una afección o enfermedad causada por un opioide (ya sea endógeno o exógeno). En otra realización, los compuestos pueden funcionar ampliamente en la modulación de la actividad del receptor de opioides que tiene una combinación de propiedades agonistas y antagonistas en los receptores μ , κ y δ . En otra realización más, los compuestos de la invención preferentemente sustancialmente no atraviesan la barrera hematoencefálica.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en métodos para antagonizar los receptores de opioides, particularmente cuando los síntomas o afecciones indeseables son efectos secundarios de la administración de opioides exógenos. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar pacientes que tienen estados patológicos que se mejoran mediante la unión a receptores de opioides o en cualquier tratamiento en el que se desee la supresión o modulación temporal de la señalización del receptor μ opioide.

40 Tales síntomas, afecciones o enfermedades incluyen el antagonismo completo o parcial de la sedación inducida por opioides, confusión, depresión respiratoria, euforia, disforia, alucinaciones, prurito (picazón), aumento del tono biliar, aumento del cólico biliar y retención urinaria, ileo, emesis, y la tendencia a la adicción; prevención o tratamiento de la dependencia de opioides y cocaína; desintoxicación rápida de opioides; tratamiento del alcoholismo; tratamiento del coma alcohólico; detección del uso o abuso de opioides (prueba de la pupila); tratamiento de trastornos alimentarios; tratamiento de la obesidad; tratamiento del síndrome postconcusional; terapia adyuvante en choque séptico, hipovolémico o inducido por endotoxina; potenciación de la analgesia opioide (especialmente a dosis ultrabajas); reversión o prevención de la tolerancia a los opioides y la dependencia física (especialmente a dosis ultrabajas); prevención del síndrome de muerte súbita del lactante; tratamiento de la discinesia; tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes de tipo 1 y 2; tratamiento del sistema endocrino (incluyendo aumento de la liberación de la hormona luteinizante, tratamiento de la infertilidad, aumento del número de nacimientos múltiples en la cría de animales y comportamiento sexual masculino y femenino); tratamiento del sistema inmunológico y cánceres asociados con la unión de los receptores de opioides; tratamiento de la ansiolisis; tratamiento de la diuresis; tratamiento y regulación de la presión arterial; tratamiento del tinnitus o audición alterada; tratamiento de la epilepsia; tratamiento de la caquexia; tratamiento de disfunciones cognitivas generales; y el tratamiento de cleptomanía.

60 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar como agentes citostáticos, como agentes antimigrañosos, como inmunomoduladores, como inmunosupresores, como agentes antiartríticos, como agentes antialérgicos, como virucidas, para tratar la diarrea, como antiesquizofrénicos, como agentes uropáticos, como antitusivos, como agentes antiadictivos, como agentes antibaco, para tratar el alcoholismo, como agentes hipotensores, para tratar y/o prevenir la parálisis resultante de la isquemia traumática, la neuroprotección general contra el trauma isquémico, como adyuvantes al tratamiento del factor de crecimiento nervioso de la hiperalgnesia y los injertos de nervios, como anti-diuréticos, como estimulantes, como anticonvulsivos, o para tratar la obesidad. Adicionalmente, los presentes compuestos se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como adyuvante del L-dopa para el tratamiento de la discinesia asociada con el tratamiento con L-dopa.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para prevenir o tratar la disfunción gastrointestinal, incluyendo, pero no limitado a, síndrome del intestino irritable, disfunción opioide-intestinal, colitis, emesis postoperatoria e inducida por opioides (náuseas y vómitos), disminución de la motilidad y vaciado gástrico, inhibición de la propulsión del intestino delgado y/o grueso, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, disminución de la relajación refleja con distensión rectal, disminución de secreciones gástrica, biliar, pancreática o intestinal, aumento de la absorción de agua de los contenidos intestinales, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor abdominal o epigástrico y malestar, estreñimiento, y retraso en la absorción de medicamentos o sustancias nutritivas administrados oralmente.

En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más compuestos que pueden estar diseñados para aumentar la potencia analgésica del opioide y/o para reducir el desarrollo de la tolerancia analgésica. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, dextrometorfano u otros antagonistas de NMDA (Mao, MJ et al., Pain, 1996, 67, 361), L-364,718 y otros antagonistas de CCK (Dourish, CT et al., Eur. J. Pharmacol., 1988, 147, 469), inhibidores de la NOS (Bhargava, HN et al., Neuropeptides, 1996, 30, 219), inhibidores de PKC (Bilsky, EJ et al., J. Pharmacol. 484), y antagonistas de la dinorfina o antiseros (Nichols, ML et al., Pain, 1997, 69, 317). Las descripciones de cada uno de los documentos anteriores se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden usar en métodos para prevenir o tratar el íleo postoperatorio o inducido por opioides. En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar como analgésicos, anestésicos, antiprurícticos, anti-diarreicos, anticonvulsivos, antitusivos y/o anoréxicos.

Definiciones

A continuación, se enumeran las definiciones de varios términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limiten en casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "grupo alifático" o "alifático" se refiere a un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, un enlace sencillo) o puede contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido.

Además de los grupos hidrocarburo alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilo, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Dichos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y cicloalquilo sustituidos o no sustituidos como se describe en el presente documento.

El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo, arilo o heteroarilo parcialmente saturado o totalmente saturado. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanóilo (C₁-C₆) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-onal-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranylcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo [b] tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (normalmente de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido" o el grupo alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del acilo pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "alquilo" pretende incluir radicales/grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, ramificados y lineales, sustituidos o no sustituidos que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄"). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C₁-C₈"), tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₁-C₆"), o tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono átomos ("C₁-C₃"). Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alquenilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"). Otros radicales alquenilo preferidos son radicales "alquenilo inferior" que tienen de

dos a diez átomos de carbono aproximadamente ("C₂-C₁₀") tales como etenilo, aliilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alquenilo inferiores preferidos incluyen de 2 a 6 átomos de carbono aproximadamente ("C₂-C₆"). Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o bien orientaciones "E" y "Z".

5 El término alquinilo se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"). Otros radicales alquinilo preferidos son radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a diez átomos de carbono aproximadamente tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquinilo inferiores preferidos incluyen de 2 a 6 átomos de carbono aproximadamente ("C₂-C₆").

15 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono aproximadamente ("C₃-C₁₂"). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos enlaces dobles (que pueden o pueden no estar conjugados) pueden denominarse "cicloalquilidenilo". Los radicales cicloalquenilo más preferidos son radicales "cicloalquenilo inferiores" que tienen de cuatro a ocho átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos de dichos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

25 El término "alquileo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metilpentileno y 5-etilhexileno.

30 El término "alquenileno", tal como se usa en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ileno y similares.

35 El término "alquinileno", tal como se utiliza en el presente documento, indica un grupo divalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butinileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

40 El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno fracciones alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono aproximadamente. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a diez átomos de carbono aproximadamente y más preferentemente de uno a ocho átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos de dichos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

45 El término "alcoxialquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, forman radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

50 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar unidos juntos de manera colgante o pueden estar condensados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, furanilo, quinazolinilo, piridilo y bifenilo.

55 Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a radicales saturados, parcialmente insaturados e insaturados que contienen heteroátomos en forma de anillo, que también pueden denominarse "heterociclilo", "heterocicloalquenilo" y "heteroarilo" correspondientemente, donde los heteroátomos se pueden seleccionar entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en radicales tetrazolio y piridinio. El término heterociclo también abarca radicales en los que los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo o cicloalquilo. Ejemplos de dichos radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterocíclico aromáticos insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo [1,5-b] piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, etc.), etc.; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo heterociclo-sustituídos. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

El término alquiltio se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono aproximadamente unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a veinticuatro átomos de carbono aproximadamente o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono aproximadamente. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a diez átomos de carbono aproximadamente. Los más preferidos son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a ocho átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos de dichos radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" se refieren a radicales aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono aproximadamente. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a diez átomos de carbono aproximadamente. Los más preferidos son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, y similares.

El término "alquilamino" indica grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono aproximadamente. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a diez átomos de carbono aproximadamente. Los más preferidos son radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono aproximadamente. Un alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado incluyendo, pero no limitado a, halo, alquilo, alqueno, alquínilo, arilo, heterocíclico, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcóxialquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Para simplificar, los restos químicos que se definen y a los que se alude a lo largo de toda la memoria pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede hacer

referencia a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), o en otros casos, a un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenlo". De forma similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la materia entenderán que los términos alcoxi, "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

Los términos "compuesto", "fármaco" y "profármaco", tal como se usan en el presente documento, incluyen todos sales, co-cristales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares, farmacéuticamente aceptables de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas como se expone en el presente documento.

Los sustituyentes indicados como que están unidos a través de puntos de fijación variables pueden estar unidos a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad eficaz" con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto en cuestión que, cuando se administra como parte del régimen de dosis deseado, provoca el tratamiento de una enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

Será evidente que, en diversas realizaciones de la invención, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo sustituidos o no sustituidos están destinados a ser monovalentes o divalentes. Así, los grupos alquilenlo, alquenileno y alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalcalinileno, arilalquileno, heteroarilalquileno y heterocicloalquileno deben incluirse en las definiciones anteriores y son aplicables para proporcionar las fórmulas en el presente documento con valencia apropiada.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y dan lugar de este modo a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos se pueden preparar a partir de sus respectivos precursores ópticamente activos mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante la resolución de las mezclas racémicas. La resolución se puede llevar a cabo en presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas, que son conocidas por los expertos en la materia. Más detalles sobre las resoluciones se pueden encontrar en Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras. La configuración de cualquier doble enlace carbono-carbono que aparece en el presente documento se selecciona únicamente por conveniencia y no pretende designar una configuración particular a menos que el texto así lo establezca; por lo tanto, un doble enlace carbono-carbono representado arbitrariamente en el presente documento como trans puede ser cis, trans o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

El término "sujeto" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un mamífero. Por lo tanto, un sujeto se refiere, por ejemplo, a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas y similares. Preferentemente, el sujeto es un ser humano. Cuando el sujeto es un ser humano, el sujeto se puede denominar en el presente documento como un paciente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance de un criterio médico acertado, adecuadas para su uso en contacto con tejidos humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

Berge, et al. describe en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico.

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además, sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Los compuestos de esta invención se pueden modificar añadiendo varias funcionalidades a través de medios sintéticos delimitados en el presente documento para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Dichas modificaciones incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención solamente son aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Los compuestos sintetizados se pueden separar de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente mediante un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión o recristalización. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, las temperaturas, las duraciones de las reacciones, etc., que se delimitan en el presente documento, son solo para fines ilustrativos y la variación de las condiciones de reacción puede producir los productos macrocíclicos con puentes deseados de la presente invención. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); TW Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis de Fieser y Fieser*, John Wiley and Sons (1994); Y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

El término "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que es conocido en la técnica para proteger un grupo hidroxilo contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos, el grupo protector de hidroxilo tal como se describe en el presente documento se puede eliminar selectivamente. Los grupos protectores de hidroxilo, como se conocen en el documento, se describen generalmente en TH Greene y PG, SM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, difenilmtoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil) etoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoilo, metilo, t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsilil etilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo, para-metoxibencilodifenilmetilo, trifenilmetilo (trilito), tetrahidrofurilo, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, y similares. Grupos protectores de hidroxilo preferidos para la presente invención son acetilo (Ac o $-C(O)CH_3$), benzoilo (Bz o $-C(O)C_6H_5$), y trimetilsililo (TMS o $-Si(CH_3)_3$).

El término "grupo protector de amino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un resto químico lábil que es conocido en la técnica para proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante procedimientos sintéticos. Después de dicho procedimiento o procedimientos sintéticos, el grupo protector de amino tal como se describe en el presente documento se puede eliminar selectivamente. Los grupos amino protectores, como se conocen en el documento, se describen generalmente en TH Greene y PGM Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, t-butoxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a los profármacos de los compuestos formados por el proceso de la presente invención que son, dentro del alcance de un criterio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas bipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", como se usa en el presente documento, significa un compuesto, que se puede convertir in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) para proporcionar cualquier compuesto delimitado por las fórmulas de la presente invención. Diversas formas de profármacos son conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

El término "acilo" incluye restos derivados de ácidos, incluyendo, pero no limitado a ácidos carboxílicos, ácidos carbámicos, ácidos carbónicos, ácidos sulfónicos y ácidos fosforosos. Los ejemplos incluyen carbonilos alifáticos, carbonilos aromáticos, sulfonilos alifáticos, sulfinilos aromáticos, sulfinilos alifáticos, fosfatos aromáticos y fosfatos alifáticos. Ejemplos de carbonilos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propionilo, 2-fluoroacetilo, butirilo, 2-hidroxi-acetilo y similares.

El término "disolvente aprótico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un disolvente que es relativamente inerte a la actividad del protón, es decir, que no actúa como donador de protones. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, tales como hexano y tolueno, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y similares, compuestos heterocíclicos tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona, y éteres tales como éter dietílico, éter de bis-metoximetilo. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la materia, y pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, reactividad de los reactivos e intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse discusiones adicionales sobre disolventes apróticos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., Editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en la serie de Técnicas de Química, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Los términos "disolvente orgánico protogénico" o "disolvente prótico", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un disolvente que tiende a proporcionar protones, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol y similares. Dichos disolventes son bien conocidos por los expertos en la materia, y pueden preferirse disolventes individuales o mezclas de los mismos para compuestos y condiciones de reacción específicos, dependiendo de factores tales como la solubilidad de los reactivos, la reactividad de los reactivos e intervalos de temperatura preferidos, por ejemplo. Pueden encontrarse discusiones adicionales de disolventes protogénicos en libros de texto de química orgánica o en monografías especializadas, por ejemplo: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4ª ed., Editado por John A. Riddick et al., Vol. II, en la serie de Técnicas de Química, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material de relleno encapsulante diluyente, no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido o un auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intra-peritoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal, o como pulverización oral o nasal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado, preferentemente por administración por vía oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable retrasar la absorción del fármaco desde el sitio de inyección. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida o polilactida-co-glicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

En una realización, la administración de las micropartículas que comprenden iloprost u otro agente farmacéutico a administrar además de iloprost proporciona concentraciones locales o de plasma sostenidas a valores aproximadamente constantes durante el período de liberación previsto (por ejemplo, hasta 2 a 24 horas, para permitir la dosificación una, dos, tres veces, cuatro veces o más de cuatro veces al día). Las formulaciones de micropartículas pueden permitir a los pacientes tomar tratamientos con menos frecuencia, y recibir un alivio más prolongado y más estable.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros coadyuvantes de formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que liberen solamente el ingrediente o ingredientes activos, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. También se contempla que una formulación oftálmica, las gotas para los oídos, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones estén dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles adicionalmente pueden contener propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un sujeto en dosis única o dividida puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más habitualmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos del mismo para compensar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita este tratamiento de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto o compuestos de esta invención por día o por semana o por quincena en dosis única o múltiples dosis.

Los programas de dosificación pueden ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, la administración puede ser de una a tres veces al día durante un período de tiempo de un día a varios días, semanas, meses e incluso años, e incluso puede ser durante toda la vida del paciente. En términos prácticos, una dosis unitaria de cualquier composición dada de la invención o agente activo se puede administrar en una variedad de programas de dosificación, dependiendo del criterio del clínico, las necesidades del paciente, etc. El programa de dosificación específico será conocido por los expertos en la materia o se puede determinar experimentalmente usando métodos rutinarios. Los programas de dosificación ejemplares incluyen, sin limitación, la administración cinco veces al día, cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, tres veces por semana, dos veces por semana, una vez por semana, dos veces al mes, una vez al mes, etc.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento coinciden con el significado conocido habitualmente por una persona con conocimientos en la técnica.

Ejemplos

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se han concebido únicamente como ilustración y no para limitar el alcance de la invención. Varios cambios y modificaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia y dichos cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

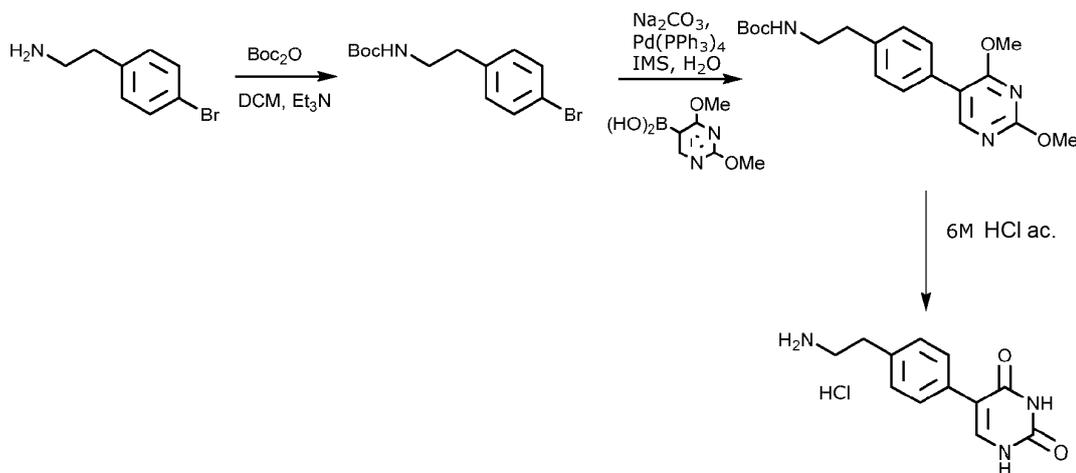
Aunque la invención se ha descrito con respecto a varias realizaciones preferidas, no se pretende limitarla, sino que los expertos en la materia reconocerán que pueden hacerse variaciones y modificaciones en la misma que están dentro del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos morfínicos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse empleando métodos enseñados, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. n.º 5.250.542, la Patente de EE.UU. n.º 5.434.171, la Patente de EE.UU. n.º 5.159.081, y la Patente de EE.UU. n.º 5.270.328. La naltrexona ópticamente activa y disponible en el mercado que se puede emplear como material de partida en la síntesis de algunos de los compuestos de la invención puede prepararse mediante el procedimiento general descrito en la Patente de EE.UU. n.º 3.332.950.

Diversos cambios y modificaciones de las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la materia y dichos cambios y modificaciones que incluyen, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención pueden hacerse sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

25 Síntesis de bi-arilos heterocíclicos

Ejemplo 1: Síntesis de 4-bromofenetilcarbamato de terc-butilo



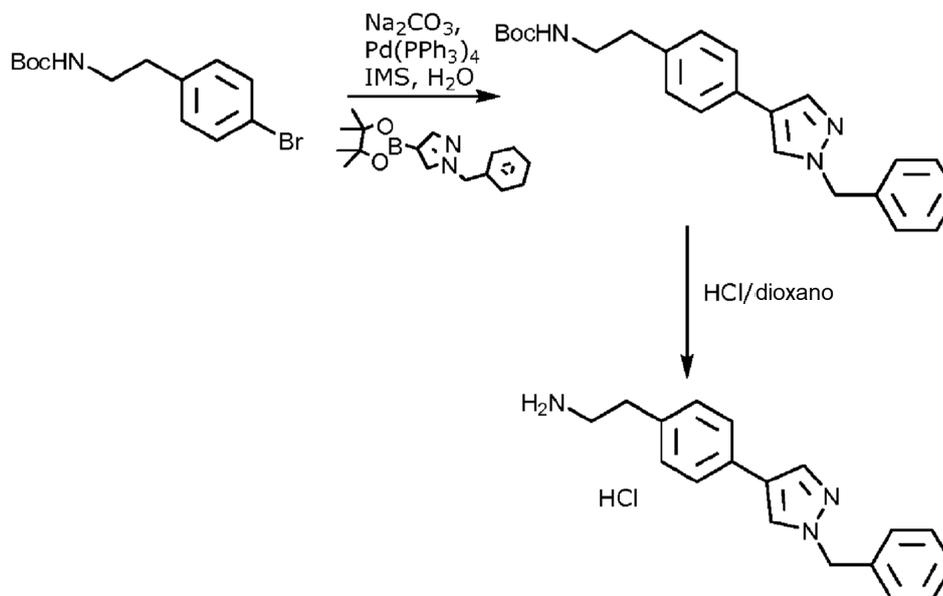
Se agitaron bromofenetilamina (50 g, 250 mmol) y trietilamina (105 ml, 750 mmol) en diclorometano (DCM , 1,5 l), y se enfrió a 0°C . Se añadió anhídrido de Boc (82 g, 375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (1 l), salmuera (500 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un aceite de color naranja. El residuo en bruto se cristalizó en hexano (250 ml) para dar un sólido blanco, 4-bromofenetilcarbamato de terc-butilo (39,85 g, 133 mmol, 53 %).

Ejemplo 2: Síntesis de 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) fenetilcarbamato de terc-butilo

Se desgasificaron a fondo alcoholes metilados industriales (IMS , 15 ml) y agua (5 ml). Se añadió 4-bromofenetilcarbamato de terc-butilo (1,08 g, 3,63 mmol), carbonato de sodio (1,54 g, 14,52 mmol), tetraquis de paladio (0,42 g, 0,36 mmol) y ácido 2,4-dimetoxi-5-pirimidinilborónico (1,00 g, 5,44 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. No se observó material de partida por LCMS. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna (20 a 60 % de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) fenetilcarbamato de terc-butilo, que cristalizó en reposo (1,18 g, 3,28 mmol, 91 %).

Ejemplo 3: Síntesis de clorhidrato de 5-(4-(2-aminoetil) fenil) pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona

5 A 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il) fenetilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 1,39 mmol) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. No se observó material de partida por LCMS. El precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó a presión reducida (50 °C) para dar un sólido amarillo pálido, 5-(4-(2-aminoetil) fenil) pirimidina-2,4 (1H, 3H)-diona (0,32 g, 1,35 mmol, 86 %).

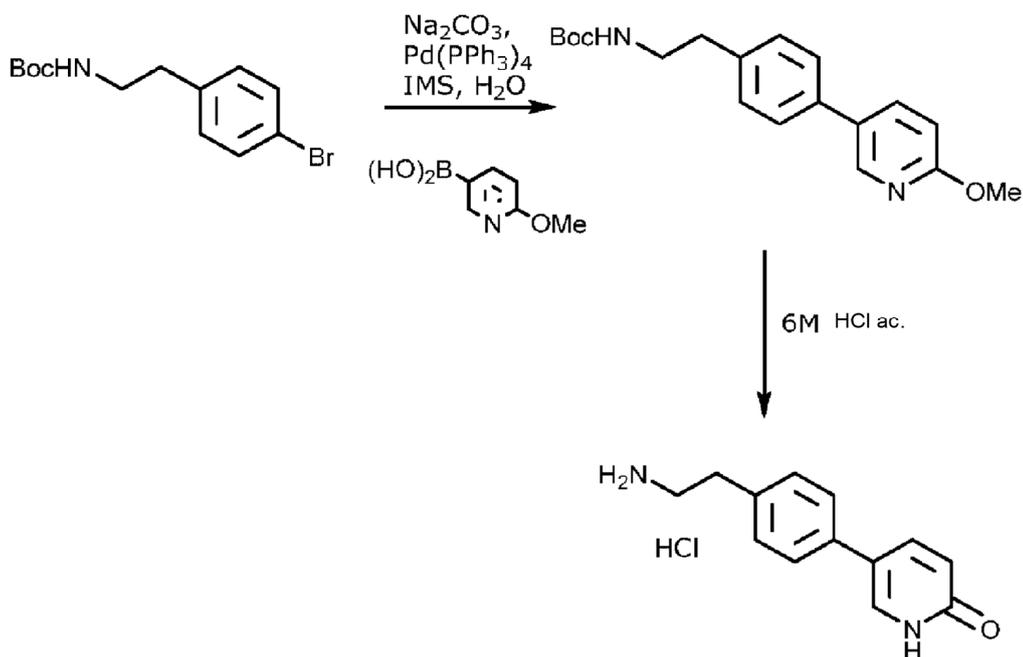


10 Ejemplo 4: Síntesis de 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo

15 Se desgasificaron a fondo IMS (50 ml) y agua (16 ml). Se añadió 4-bromofenetilcarbamato de terc-butilo (3,52 g, 11,7 mmol), carbonato de sodio (5,0 g, 46,9 mmol), tetraquis de paladio (1,35 g, 1,2 mmol) y éster de pinacol de ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-borónico (5,0 g, 17,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml) y salmuera (250 ml), y después se secó (MgSO₄). La filtración y la eliminación del disolvente dieron el residuo en bruto que se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 %/heptano) para dar 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo (4,2 g, 11,1 mmol, 95 % de rendimiento).

20 Ejemplo 5: Síntesis de clorhidrato de 2-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il) fenil) etanamina

25 A 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo (4,2 g, 11,1 mmol) se le añadió HCl/dioxano (aproximadamente 4 M, 100 ml). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción dejó de agitar y se añadieron 50 ml más de HCl/dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida dando clorhidrato de 2-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il) fenil) etanamina en forma de un sólido amarillo (4,0 g, 11,1 mmol, rendimiento del 100 %).



Ejemplo 6: Síntesis de 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo

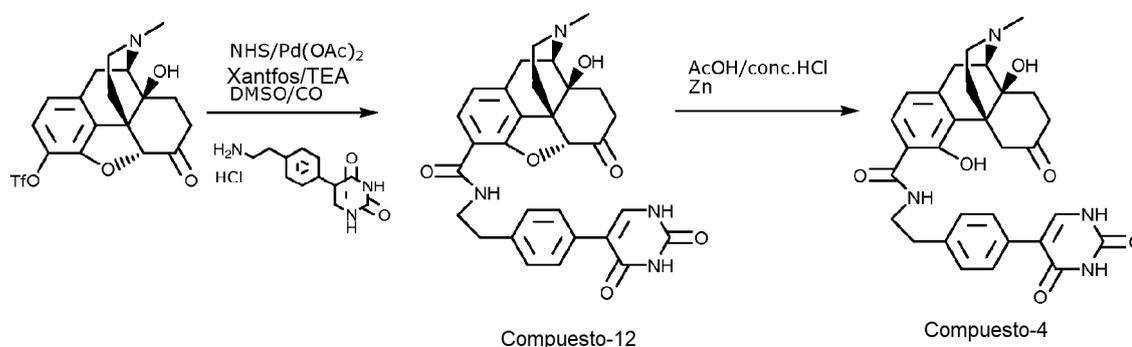
- 5 Se desgasificaron a fondo IMS (600 ml) y agua (250 ml). Se añadieron 4-bromofenetilcarbamato de terc-butilo (32,7 g, 109 mmol), carbonato de sodio (46,2 g, 436 mmol), tetraquis de paladio (12,6 g, 11,0 mmol) y ácido 2-metoxipiridinboronóico (25,0 g, 163 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó con IMS (100 ml) y acetato de etilo (1 l). El filtrado se lavó con agua (500 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido marrón. El residuo en bruto se sometió a cromatografía en columna (0 a 1,5 % de MeOH en DCM) para dar un sólido blanco, 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo (20,95 g, 63,8 mmol, 58 % de rendimiento).

Ejemplo 7: Síntesis de clorhidrato de 5-(4-(2-aminoetil) fenil) piridin-2 (1H)-ona

- 15 A 4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) fenetilcarbamato de terc-butilo (10,25 g, 31,0 mmol) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 220 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con agua (5 ml) y se secó a presión reducida (50 °C). La solución ácida se concentró a presión reducida y el sólido resultante se combinó con el sólido filtrado para dar clorhidrato de 5-(4-(2-aminoetil) fenil) piridin-2 (1H)-ona (7,80 g, 31,0 mmol, rendimiento 100 %).

20

Síntesis de opioides

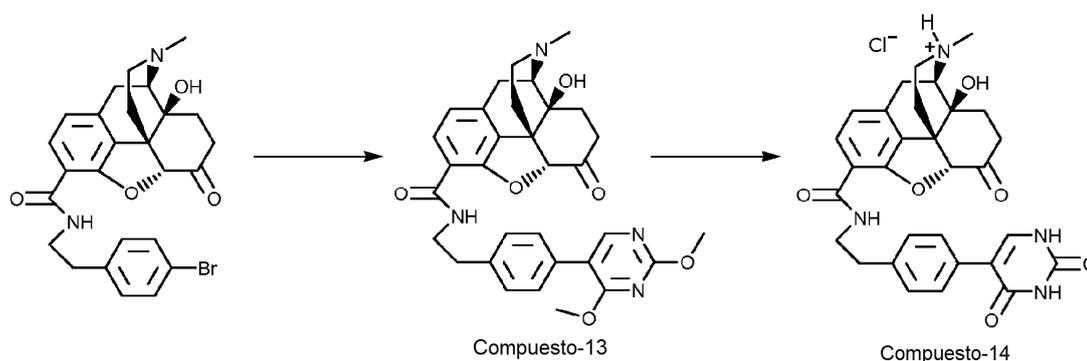


25 Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 4

A una solución del compuesto 12 (52 g) en bruto en ácido acético (1 l) a 90 °C se le añadió HCl concentrado (35 ml). A esto se añadió entonces polvo de zinc (64 g, 0,98 mol) durante 35 minutos y después de la adición completa se añadió una porción adicional de HCl concentrado (40 ml) durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió

entonces una segunda porción de polvo de zinc (64 g, 0,98 mol) durante 1 hora. Después de 30 minutos, se le añadió una tercera porción de polvo de zinc (32 g, 0,49 mol) y la reacción se calentó durante 1 hora más. La reacción se enfrió a ~60 °C y se filtró y el residuo de zinc se lavó con ácido acético caliente. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con amoníaco concentrado (1 l) y 2-metiltetrahidrofurano (1 l) y agua (0,5 l). La mezcla se agitó durante 10 minutos y los líquidos se decantaron de la goma parda. La goma se lavó con agua y todo el líquido se combinó. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se combinó con la goma de color pardo y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano/metanol (8: 2) y se puso en una columna sobre un tapón corto de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (8: 2) y a continuación diclorometano/metanol/trietilamina (16: 3: 1). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se volvieron a poner en columna eluyendo con diclorometano/metanol (9: 1) y a continuación diclorometano/(16 % NH₃/metanol) (9: 1). El producto obtenido de esto se purificó posteriormente mediante HPLC prep. para dar el Compuesto 4, LC/MS 545 (M + H)⁺; RMN (DMSO-d₆): 1,30-2,10 (6H, m), 2,12-3,5 (11H, m), 3,10-3,60 (2H, m), 4,04 (1H, sa), 4,58 (1H, s), 6,42 (1H, sa), 7,19 (2H, d), 7,40-7,60 (5H, m), 10,45 (3H, sa).

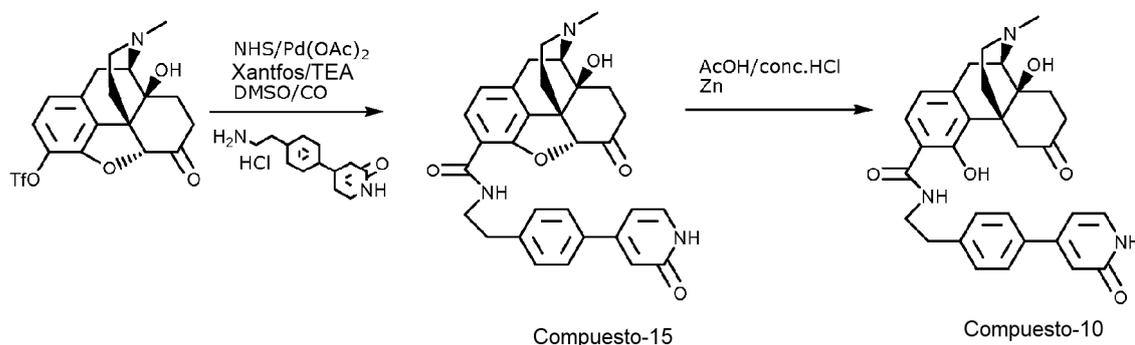
15 (Referencia) Ejemplo 9: Síntesis de los compuestos 13 y 14



Una solución de (5a)-N-[2-(4-bromofenil) etil]-14-hidroxi-17-metil-6-oxo-4,5-epoximorfinan-3-carboxamida (1,7 g, 3,3 mmol) en etanol desnaturalizado (15 ml) se desgasificó con argón durante 20 minutos y a continuación se añadió Na₂CO₃ (1,4 g, 13,3 mmol), ácido 2,4-dimetoxi-5-ilborónico (0,92 g, 5,0 mmol), agua desgasificada (5 ml) y Pd (PPh₃)₄ (0,38 g, 0,33 mmol). La reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 25 min. La reacción se concentró hasta ~10 ml, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (40 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente sobre sílice eluyendo con diclorometano a metanol/diclorometano (1: 9). La fracción que contiene el producto se purificó nuevamente sobre sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (9: 1) a diclorometano/acetato de etilo/metanol (8: 1: 1) para dar el compuesto 13 (1,38 g, 73 %) como un aceite amarillo.

A una mezcla del Compuesto 13 (0,70 g, 1,2 mmol) y yoduro sódico (1,33 g, 4,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,63 ml, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con sulfito sódico acuoso al 5 % (5 ml) y agua (10 ml) y a continuación se hizo básica con carbonato sódico acuoso saturado. Esto se extrajo con dos veces con diclorometano (80 ml) y una vez con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron para dar un sólido amarillo. Esto se disolvió parcialmente en HCl 2 M y el material insoluble se separó por filtración con celite. La fase acuosa se hizo básica con carbonato sódico saturado y el sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío. Este se purificó luego sobre sílice eluyendo con diclorometano/metanol (9: 1) para dar el Compuesto 14 (197 mg). El compuesto 14 se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió HCl 4 M en éter dietílico (40 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h y se evaporó para dar la sal de cloruro del Compuesto 14 (0,21 g, 29 %) en forma de un sólido blanco, LC/MS 543 (M + H)⁺; RMN (DMSO-d₆): 1,40-1,57 (2H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,75-2,92 (5H, m) S, 6,93 (1H, d), 7,26 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,55 (1H, s), D, 7,60-7,70 (2H, m), 9,36 (1H, sa), 11,10 (1H, sa), 11,20 (1H, sa).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 10

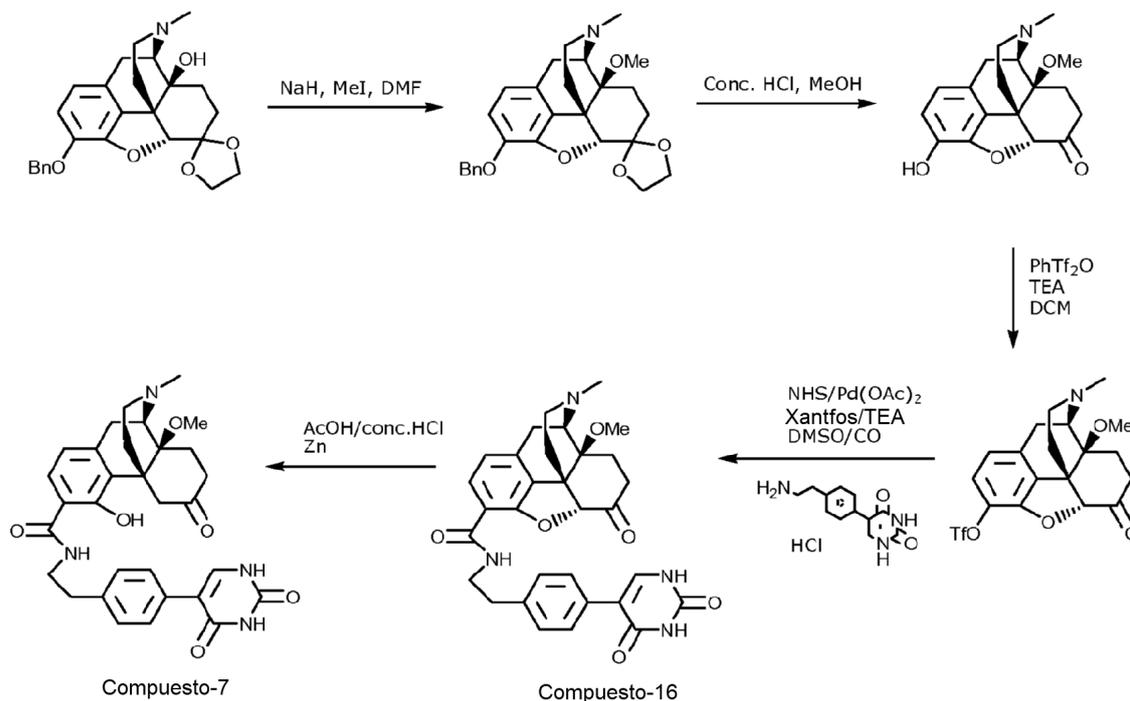


5 Se agitó triflato de oximorfona (3,0 g, 7,0 mmol) en DMSO desgasificado (40 ml). Se añadió N-hidroxisuccinimida (1,60 g, 13,9 mmol) seguido de trietilamina (1,94 ml, 13,9 mmol), acetato de paladio (156 mg, 0,7 mmol) y xantfos (402 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo una atmósfera de CO durante toda la noche. Se añadieron acetato de paladio adicional (1,04 g, 4,61 mmol) y xantfos (2,68 g, 4,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 6 horas a 70 °C en una atmósfera de CO. Se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente antes de la adición de clorhidrato de 4-(4-(2-aminoetil) fenil) piridin-2 (1H)-ona (2,0 g, 8,0 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,3 mmol).
 10 La reacción se agitó durante 1 hora antes de la eliminación del DMSO a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH (NH₃) en DCM). Se encontró que el residuo aislado aún contenía DMSO y se repartió entre DCM (500 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo cinco veces más hasta que el producto se extrajo completamente. Se combinaron las fases orgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida dando (4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a-hidroxi-3-metil-7-oxo-N-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) fenil)-2,3,4,4a, 5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro [3,2-e] isoquinolin-9-carboxamida (Compuesto-15; 1,2 g, 2,3 mmol, 33 % de rendimiento).

20 A una solución del Compuesto 15 (52 g) en bruto en ácido acético (55 ml) se le añadió polvo de zinc (3,03 g, 45,8 mmol) seguido de HCl concentrado (ac) (2 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 60 °C y se filtró. El residuo de zinc se lavó con más ácido acético (30 ml). Las soluciones de ácido acético combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se basificó con solución de hidróxido de amonio (28 %) y se extrajo con Me-THF (2 x 250 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH (NH₃) en DCM) seguido de HPLC prep para dar el Compuesto 10 (4,14-dihidroxi-N-{2-[4-(2-hidroxipiridin-4-il) fenil] etil}-17-metil-6-oxomorfinan-3-carboxamida) (378 mg, 0,72 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; LC/MS 528 (M + H)⁺; RMN (DMSO-d₆): 533-20-7_1H-3.jdf: 1,45 (1H, d), 1,58-2,10 (4H), 1,8 (3H, s), 2,19-2,38 (1H, m), 2,40-3,10 (10H, m), 3,78 (1H, d), 4,68 (1H, sa), 6,46 (1H, dd), 6,53 (1H, s), 6,61 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,60 (2H, d), 8,96 (1H, sa).

30

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 7

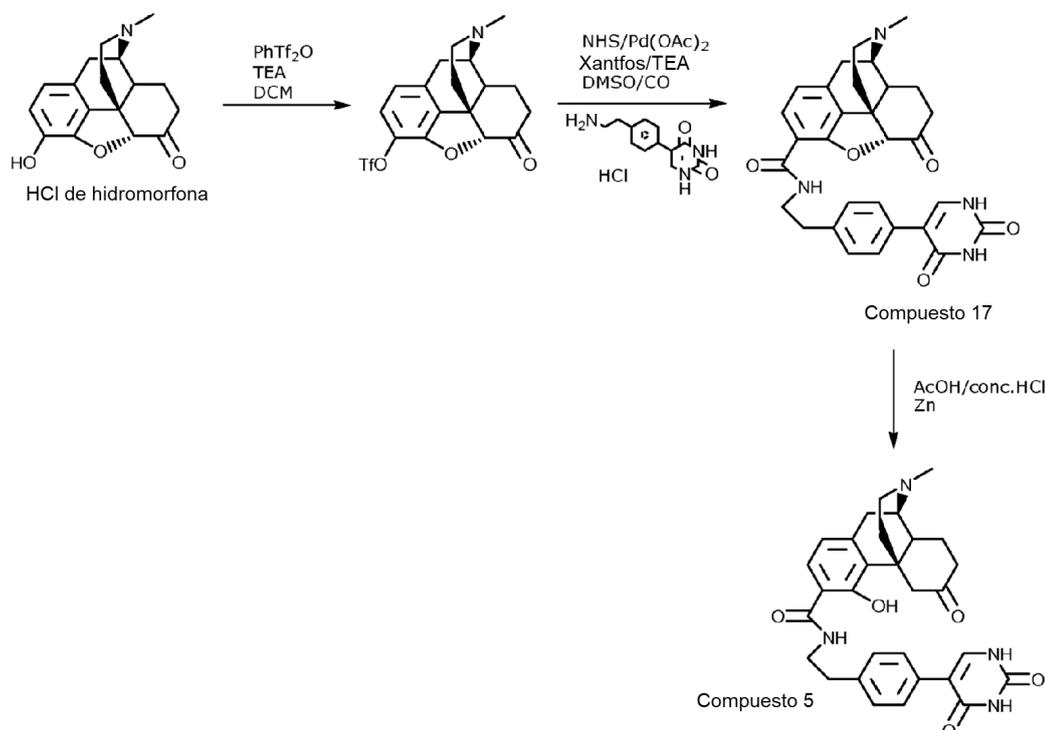


5 A una solución enfriada con hielo de (4a'S,7a'R)-9'-(benciloxi)-3'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-4a'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-[4,12]metano[1]benzofuro[3,2-e]isoquinolin]-4a'-ol (10 g, 23 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (4,6 g, 115 mmol). La mezcla se agitó en frío durante 2 horas, y después se añadió en una porción yoduro de metilo (2,9 ml, 45,9 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo en DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice (eluyendo 0-10 % de amoníaco/metanol en DCM) para dar el producto (4R,4aS,7aR,12bS)-9-(benciloxi)-4a-metoxi-3-metil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro-[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolano] como un aceite amarillo viscoso (7,3 g, rendimiento del 71 %).

15 A una solución de (4R,4aS,7aR,12bS)-9-(benciloxi)-4-metoxi-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7,2'-[1,3]dioxolano] (7,3 g, 16,2 mmol) en MeOH (75 ml) se le añadió HCl conc. (50 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas y a continuación se enfrió con un baño de hielo. Se añadió amoníaco concentrado (25 %) hasta alcanzar pH 8. La mezcla se concentró y los residuos se agitaron con MeOH/DCM al 10 % (1 l) durante toda la noche. La mezcla se filtró y los licores se concentraron para dar (4R, 4aS, 7aR, 12bS)-9-hidroxi-4a-metoxi-3-metil-2,3,4,4a, 5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-(7aH)-ona como un aceite rojo oscuro (5,3 g, rendimientos cuantitativos).

25 Una mezcla de (4R, 4aS, 7aR, 12bS)-9-hidroxi-4a-metoxi-3-metil-2,3,4,4a, 5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (5,1 g, 16,2 mmol), N-fenilbis (trifluorometanosulfonamida) (6 g, 16,7 mmol), trietilamina (6,8 ml, 48,5 mmol) y DCM (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que todavía contenía reactivo de triflación. Esto se disolvió en una mezcla 4: 1 de acetato de etilo/hexano (200 ml) y se lavó con agua (5 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto trifluorometanosulfonato de (4R, 4aS, 7aR, 12bS)-4a-metoxi-3-metil-7-oxo-2,3,4,4a, 5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo en forma de aceite marrón (5,9 g, 81 % de rendimiento). Los compuestos 7 y 16 se sintetizaron a partir del intermedio anterior en un procedimiento similar al de la síntesis de los compuestos 10 y 15.

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 5



- 5 Se agitó una mezcla de HCl de hidromorfona (100 g, 0,31 mol), N-fenilbis (trifluorometanosulfonamida) (114 g, 0,32 mol), diisopropiletilamina (215 ml, 1,24 mol) y DCM (2 l) a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto que todavía contenía reactivo de triflación. Esto se disolvió en una mezcla 4: 1 de acetato de etilo/hexano (1 l) y se lavó con agua (6 x 1 l). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (4R,7aR,12bS)-3-metil-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo en forma de sólido blanco (120 g, rendimiento 93 %).
- 10 Se agitó trifluorometanosulfonato de (4R,7aR,12bS)Oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo (5 g, 11,98 mmol) en DMSO desgasificado (80 ml). Se añadió N-hidroxisuccinimida (2,76 g, 23,96 mmol) seguido de trietilamina (3,3 ml, 23,96 mmol), acetato de paladio (0,27 g, 1,2 mmol) y xantfos (0,69 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo una atmósfera de CO durante toda la noche. La mezcla se dejó volver a temperatura ambiente antes de la adición de clorhidrato de 5-(4-(2-aminoetil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (3,2 g, 11,98 mmol) y trietilamina (3,3 ml, 23,96 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas antes de la eliminación del DMSO a presión reducida. El residuo se agitó con DCM y se filtró para dar un sólido marrón, que se usó tal cual para la siguiente etapa (4R,7aR,12bS)-N-(4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-fenetil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxamida (6 g, 79 % de rendimiento en bruto).
- 15
- 20

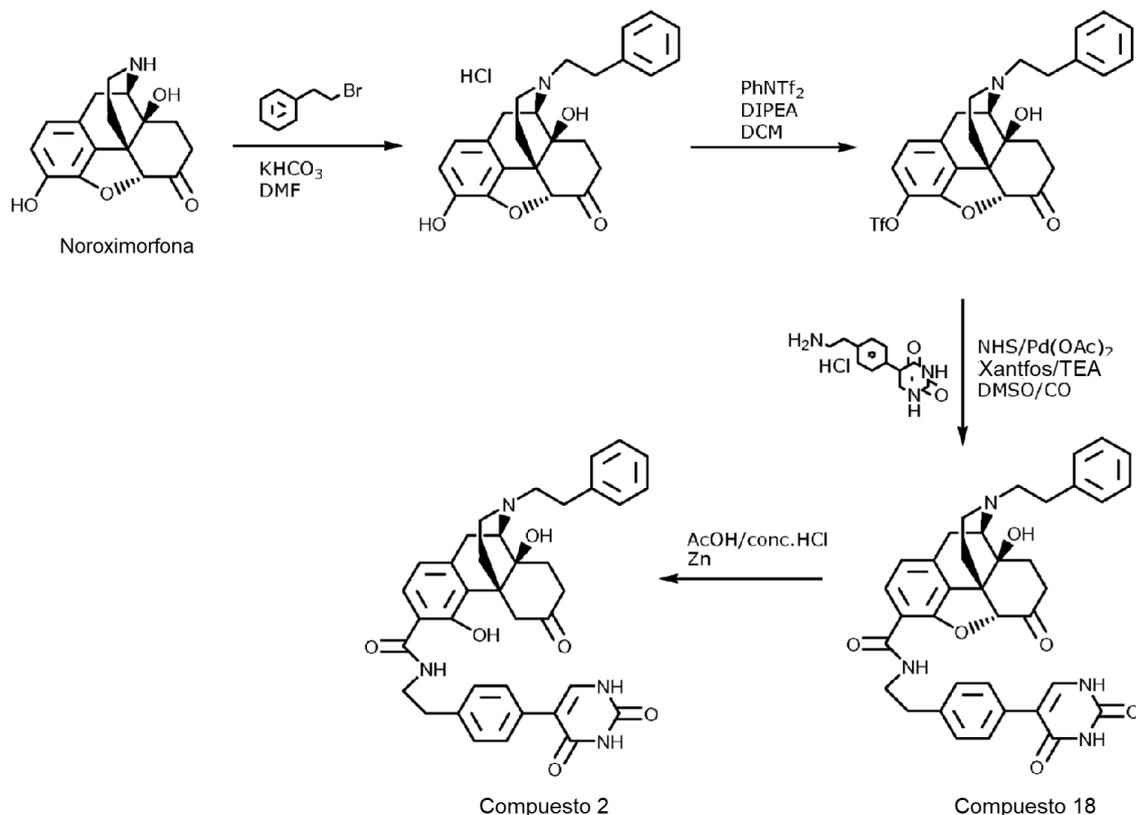
A una solución de (4R,7aR,12bS)-N-(4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)fenetil)-3-metil-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-9-carboxamida (5 g) en bruto en ácido acético (200 ml) se le añadió polvo de zinc (12,6 g, 190 mmol) seguido de HCl concentrado (ac) (7,5 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 2,5 horas. Se añadió más polvo de zinc (47,6 g, 717 mmol) en porciones durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, las sales de zinc se separaron por filtración y se lavaron con más ácido acético (80 ml). Las soluciones de ácido acético combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se basificó con solución de hidróxido de amonio (28 %) y se extrajo con Me-THF (3 x 500 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto 5 (4bS,9R)-N-(4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)fenetil)-4-hidroxi-11-metil-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno-3-carboxamida en forma de un sólido blanco (0,89 g, 18 % de rendimiento); LC/MS 529 (M + H)⁺; RMN (DMSO-d₆): 1,25-1,50 (1H, m), 1,55-1,89 (4H, m), 1,98 (1H, d), 2,05-3,00 (7H, m), 3,20-3,60 (6H, m), 4,01 (1H, d), 6,61 (1H, d), 7,19 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,50-7,64 (4H, m), 8,90 (1H, sa), 11,20 (1H, s ancho).

25

30

35

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 2



5 Se calentó a 70 °C durante toda la noche una mezcla de noroximorfona (40,0 g, 139,2 mmol), hidrogenocarbonato de potasio (27,9 g, 278,7 mmol) y (2-bromoetil) benceno (47,6 ml, 348,0 mmol) en DMF (750 ml). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (800 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo en bruto se agitó con una mezcla de HCl 2 N (ac) (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó (50 °C) dando clorhidrato de (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihidroxi-3-fenetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (46,6 g, 109,0 mmol, 78 % de rendimiento).

15 A una suspensión de clorhidrato de (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihidroxi-3-fenetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (46,6 g, 109,0 mmol) en DCM (1 l) se le añadió diisopropiletilamina (76 ml, 435,9 mmol) seguido de N-fenilbis (trifluorometanosulfonamida) (40,1 g, 112,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo: hexano 4: 1 (500 ml en total). La fase orgánica se lavó con agua (6 x 500 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida dio 4R,4aS,7aR,12bS)-4a-hidroxi-7-oxo-3-fenetil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo (57,0 g, 109,0 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite naranja.

25 Se agitó 4R,4aS,7aR,12bS)-4a-hidroxi-7-oxo-3-fenetil-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo (6,26 g, 12,0 mmol) en DMSO desgasificado (80 ml). Se añadió N-hidroxisuccinimida (2,76 g, 24,0 mmol) seguido de trietilamina (3,34 ml, 24,0 mmol), acetato de paladio (269 mg, 1,2 mmol) y xantfos (693 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo una atmósfera de CO durante toda la noche. La mezcla se dejó volver a temperatura ambiente antes de la adición de clorhidrato de 5-(4-(2-aminoetil)fenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2,0 g, 8,0 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,0 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas antes de la eliminación del DMSO a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna (0 a 3 % de MeOH (NH₃) en DCM). Se combinaron las fases orgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida dando (5a)-N-{2-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)fenil]etil}-14-hidroxi-6-oxo-17-(2-feniletíl)-4,5-epoximorfinan-3-carboxamida (Compuesto 18; 4,7 g, 7,4 mmol, rendimiento 62 %).

35 A una solución de N-{2-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)fenil]etil}-14-hidroxi-6-oxo-17-(2-feniletíl)-4,5-epoximorfinano-3-carboxamida (Compuesto 18) (4,7 g, 7,4 mmol) en ácido acético (200 ml) se le añadió polvo de zinc (14,6 g, 223 mmol) seguido de HCl concentrado (acuoso) (8 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora, después de lo cual se añadió más polvo de zinc (14,6 g). La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 2

horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró. El residuo de zinc se lavó con más ácido acético (100 ml). Las soluciones de ácido acético combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se basificó con solución de hidróxido de amonio (28 %) y el sólido precipitado se aisló por filtración. El precipitado se lavó con agua y se secó durante toda la noche en un desecador. El material se purificó por HPLC preparativa para dar el

5 Compuesto 2 N-{2-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)fenil]etil}-4,14-dihidroxi-6-oxo-17-(2-feniletil)morfina-3-carboxamida (1,17 g, 1,85 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido blanco; LC/MS 635 (M + H)⁺; RMN (DMSO-d₆): 502-133-9_1H-3.jdf: 1,40-1,50 (1H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,78-1,95 (3H, m), 2,50-2,58 (2H (M), 2,59-2,67 (3H, m), 2,68-2,77 (3H, m), 2,78-2,90 (4H, m), 2,91-3,20 (2H, m), 3,77 (1H, d), 4,30 (1H, s), 6,61 (1H, d), 7,10-7,32 (7H, m), 7,44 (2H, d), 7,54 (2H, d), 8,91 (1H, t), 11,07 (1H, sa), 11,20 (1H, bs), 13,94 (1H, bs).

10 Ejemplo 15: Determinación de las afinidades de unión para los receptores mu, delta y kappa

Unión de receptores (Ensayo in vitro). Se determinó la K_i (afinidad de unión) para los receptores μ, δ y κ con un método descrito previamente utilizando un ensayo de desplazamiento competitivo (Neumeyer, 2003). Se incubaron proteínas de membrana de células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de forma estable un tipo del receptor opioide clonado humano con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia de [3H] DAMGO 0,25 nM, [3H] naltrindol 0,2 nM o [3H] U69.593 1 nM en un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 a 25 °C. Se utilizaron tiempos de incubación de 60 minutos para [3H] DAMGO y [3H] U69.593. Debido a una asociación más lenta del [3H] naltrindol con el receptor, se utilizó una incubación de 3 h con este radioligando. Las muestras incubadas con [3H] naltrindol también contenían MgCl₂ 10 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,5 mM. La unión no específica se midió mediante la inclusión de naloxona 10 μM. La unión se terminó filtrando las muestras a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n.º 32 usando un recolector de células Brandel de 48 pocillos. Los filtros se lavaron posteriormente tres veces con 3 ml de Tris-HCl 50 mM frío, pH 7,5, y se contaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint A. Para la unión de [3H] naltrindol y [3H] U69.593, los filtros se remojaron en polietilenimina al 0,1 % durante al menos 60 minutos antes de su uso. Los valores de CI₅₀ se calcularon por ajuste de mínimos cuadrados a un análisis de logaritmo-probit. Los valores de K_i de compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación K_i = (CI₅₀)/1 + S en la que S = (concentración de radioligando)/(K_d de radioligando) (Cheng y Prusoff, 1973).

30 Ejemplo 16: Actividad funcional (unión de GTPγS)

El ensayo [³⁵S] GTPγS mide las propiedades funcionales de un compuesto mediante la cuantificación del nivel de activación de la proteína G después de la unión agonista en estudios que usan células transfectadas de manera estable, y se considera que es una medida de la eficacia de un compuesto. En los experimentos se utilizaron membranas de células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de manera estable el receptor de opioides clonado Mu humano. En un volumen final de 0,5 ml, se incubaron 12 concentraciones diferentes de cada compuesto de ensayo con 7,5 μg de membranas de células CHO que expresaban de forma estable el receptor de opioides μ humano. El tampón de ensayo consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μM y NaCl 100 mM. La concentración final de [³⁵S]GTPγS fue de 0,080 nM. La unión no específica se midió mediante la inclusión de GTPγS 10 μM. La unión se inició mediante la adición de las membranas. Después de una incubación de 60 minutos a 30 °C, las muestras se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n.º 32. Los filtros se lavaron tres veces con Tris-HCl 50 mM frío, pH 7,5, y se contaron en 2 ml de fluido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios de Emax y CE50 ± SEM. Para el cálculo de los valores de Emax, se fijó la unión basal [35S]GTPγS a 0 %, y se fijó el nivel de unión de [35S]GTPγS al 100 % con DAMGO. Los compuestos de la Tabla D muestran valores de CE50 de unión de [35S]GTPγS entre 1,3 nM y 300 nM con valores de Emax entre el 70 % y el 140 %.

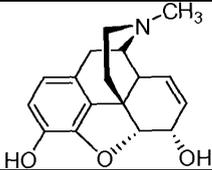
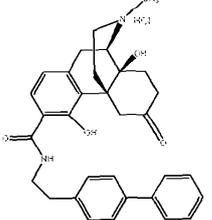
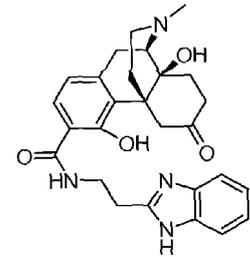
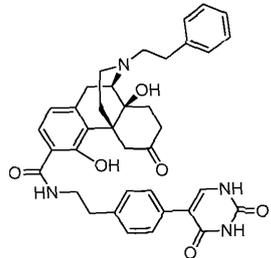
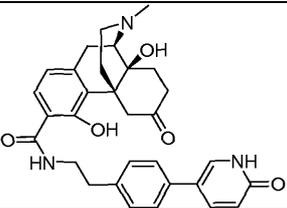
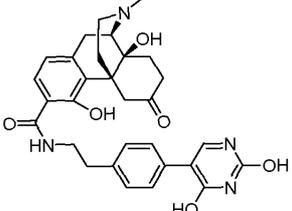
Ejemplo 17: Estudios de comportamiento in vivo

50 Grupos de ratones (n = 5 por grupo, > 60 días, 20-25 gramos de peso) se dosificaron con vehículo (0,9 % de solución salina estéril) o compuestos de ensayo (10 mg/kg de base libre, SC) 30 minutos antes del primer período de observación. Se registraron a las 0,5, 1, 2, 4, 6 y 24 horas después de la dosificación la presencia de cola de Straub, piloerección, hiperlocomoción, hipolocomoción, circulación de la jaula, sedación, anomalías respiratorias, diuresis, convulsiones y casos de muerte.

55 Los datos a continuación muestran la restricción periférica para una serie de compuestos. Esto se analiza con nuestro ensayo de observación clínica en el que ratones se inyectan subcutáneamente con 10 mg/kg con fármaco y se observan los comportamientos durante 24 horas. A la dosis SC de 10 mg/kg, tanto la morfina (Compuesto-A) como el Compuesto-B muestran efectos severos que reflejan el agonismo mu en el cerebro, con mortalidad observada en el grupo Compuesto-B. En los compuestos de heteroarilo analizados no se observaron efectos de comportamiento y mortalidad.

60 Las afinidades de unión de los Compuestos 1-11 se dan en la Tabla D

Tabla D

N.º	Compuesto	Observaciones clínicas después de 10 mg/kg de inyección subcutánea	Afinidad de unión			Agonismo funcional in vitro para el receptor μ ¿Agonista?
			μ (K_i , nm)	κ (K_i , nm)	δ (K_i , nm)	
A		Efectos múltiples del sistema nervioso central: cola de Straub, hiperlocomoción, circulación	0,32	230	11	Sí
B		Angioedema; cola de Straub, hipolocomoción, mortalidad	0,39	0,71	5,4	Sí
1	 (Referencia)	Ninguna	27	850	490	Sí
2		Ninguna	0,66	1 μ M	24	Sí
3		Ninguna	0,63	180	17	Sí
4		Ninguna	1,3	190	> μ M ¹	Sí

N.º	Compuesto	Observaciones clínicas después de 10 mg/kg de inyección subcutánea	Afinidad de unión			Agonismo funcional in vitro para el receptor μ
			μ (K_i , nm)	κ (K_i , nm)	δ (K_i , nm)	¿Agonista?
5		Ninguna	1,7	680	51	Sí
6		Ninguna	3,5	1000	97	Sí
7		Ninguna	0,52	860	42	Sí
8		Ninguna	0,15	19	2.1	Sí
9	(Referencia) 	Ninguna	1,7	400	280	Sí
10		Ninguna	0,43	140	10	Sí
11		Ninguna	1,6		> $1 \mu\text{M}$	Sí

Ejemplo 18: Déficit de carga de peso inducido por CFA en ratas

Los animales se habituaron al aparato de prueba de soporte de peso durante 2 días antes del inicio del experimento. El día 0, las ratas se sometieron a ensayo en el aparato de soporte de peso para medir el peso de referencia de las patas traseras no tratadas. Después de las pruebas de referencia, los animales se inyectaron intraplantarmente con Adyuvante Completo de Freund (CFA). Usando una jeringa con un émbolo de bloqueo y una aguja 25G, se inyectaron ratas mediante administración intraplantar izquierda trasera con 100 μ l de 100 % de CFA (1,0 mg/ml) mientras se anestesia ligeramente con isoflurano. No se administró tratamiento a la pata posterior derecha contralateral.

El tratamiento con morfina o Compuesto 4 (intraarticular) se administró después del inicio de la artritis en ratas tratadas con CFA (día 1). La administración intraplantar del compuesto de ensayo se realizó mientras el animal estaba bajo anestesia ligera de isoflurano (3 %) usando una jeringa de insulina de 0,3 ml. La cantidad de anestesia administrada al animal durante la administración del compuesto de ensayo se limitó a una duración muy corta, por lo que no impidió la medición de la carga de peso en el punto de tiempo de 5 minutos. El día 1 (24 horas después de CFA), las ratas se sometieron a ensayo en el aparato de soporte de peso para medir los cambios inducidos por CFA en la carga de peso. Después de la prueba, los animales se inyectaron intraplantarmente con el compuesto de ensayo (morfina o Compuesto 4) en un volumen total de 50 μ l que contenía dosis de 3, 10 o 100 μ g. El efecto inhibitorio de la naloxona sobre los efectos analgésicos del Compuesto 4 y la morfina (10 μ g/pata) se sometió a ensayo mediante la administración intraplantar concurrente de 75 μ g de metioduro de naloxona, un antagonista opioide restringido periféricamente. Después de la administración del compuesto de ensayo, los animales se volvieron a analizar en el aparato de soporte de peso en los siguientes puntos de tiempo: 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración del compuesto de ensayo. Los animales se volvieron a someter a ensayo el día 2 (post-CFA) si hay un cambio significativo en el soporte de peso inducido por CFA en el punto de tiempo de 120 minutos en el día 1.

La administración (intraplantar) del Compuesto 4 produjo una inversión dependiente de la dosis de los déficit de soporte de peso inducidos por CFA a 3, 10 y 30 μ g/pata. Los efectos analgésicos del Compuesto 4, fueron comparables a los observados con la morfina (Las Figs. 1 y 2). Los efectos analgésicos del Compuesto 4 o la morfina (10 μ g/pata) se inhiben significativamente mediante la administración intraplantar concurrente de 75 μ g de metioduro de naloxona, un antagonista opioide restringido periféricamente. El bloqueo de la analgesia mediante la administración intraplantar de metioduro de naloxona sugiere efectos analgésicos periféricos del Compuesto 4 y la morfina.

Ejemplo 19: Modelo de rata en placa caliente de analgesia mediada centralmente

Las potenciales propiedades antinociceptivas de la administración subcutánea (SC) del Compuesto 4 se evaluaron a dosis de 10, 30 y 100 mg/kg en el ensayo de antinocicepción de rata en placa caliente. La morfina (utilizada como compuesto de referencia) produjo una antinocicepción máxima (60 s) cuando se administró SC a 7,5 mg/kg (mostrada en el presente documento y en experimentos internos previos).

Las ratas se sometieron a ensayo para una respuesta basal a la placa caliente (tiempo de latencia para una pata en una placa caliente fijada a 52,5 °C) inmediatamente antes de la dosificación con el Compuesto 4 o la morfina (7,5 mg/kg) por inyección SC. Las ratas se sometieron entonces a ensayo en la placa caliente 5, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos más tarde. Se mide la cantidad de tiempo que tardó en lamer una pata trasera y se considera la latencia de la respuesta. Se calcularon la media y la SEM de las latencias de respuestas para cada grupo experimental y se generó una línea que representa la latencia media de la placa caliente frente al tiempo utilizando GraphPad Prism. Un aumento en la latencia media de la respuesta por encima de la línea basal después de la administración del compuesto de ensayo es indicativo de un efecto antinociceptivo.

El Compuesto 4 era significativamente menos activo que la morfina en placa caliente, con una eficacia submáxima a la máxima dosis analizada (100 mg/kg), lo que sugiere una restricción periférica significativa del Compuesto 4 (FIG. 3).

Ejemplo 20: Modelo del dolor con formalina

Ratones Harlan macho sin ayunar se asignaron al grupo de tratamiento de acuerdo con un diseño de estudio de bloques al azar para equilibrar la cámara de ensayo y la hora del día y el día de la prueba (si procede). A cada rata se le administró el vehículo o el compuesto de ensayo subcutáneamente y después se colocaron en su cámara de ensayo asignada y se aclimataron durante 25-30 minutos con la puerta del recinto de la cámara abierta. Los datos no se recogieron durante este período. Después del período de aclimatación, cada rata se separó individualmente comenzando con la cámara 1 y se dosificó formalina al 5 % por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera derecha (se formó formalina a partir de una solución madre al 37 %, diluida hasta 5 % con solución salina).

La recolección de datos comenzó cuando se reemplazó la primera rata en la cámara 1 y la puerta de la cámara se cerró y se bloqueó (se saltó la pantalla de aclimatación de 1 minuto en el software). El número de eventos (también

definido como "número de segundos"), definido como el número de compartimientos de 1 segundo con un cambio en la fuerza dinámica que excedió un valor umbral determinado empíricamente (un valor de unidades de carga arbitrarias, que correspondían visualmente con ratas respirando o inhalando tranquilamente), se sumaron en intervalos de 5 minutos. En ratas de control, el número de eventos aumenta primero en 5 minutos y a continuación disminuye durante los 5 minutos siguientes (una fase quiescente) después de la administración de formalina (Fase I, o fase inicial, de la prueba de formalina), y luego aumenta de nuevo durante los siguientes 35 minutos (fase II o fase tardía) de la prueba de formalina.

Para la construcción de resúmenes para el análisis de las curvas de respuesta a la dosis o las pantallas en la prueba de formalina, el número total de eventos durante los primeros 5 minutos después de la administración de formalina se consideró como Fase I (fase inicial) y el número total de eventos para los minutos 11 a 35 después de la formalina se consideró que era fase II (fase tardía). Los datos se analizaron utilizando ANOVA de 1 vía y las comparaciones de los grupos de tratamiento con fármacos se compararon con los grupos de control usando ensayos estadísticos guiados apropiados, más habitualmente Dunnett para curvas de respuesta a dosis y un test t de Student para dos grupos (es decir, vehículo frente a control positivo) utilizando el software estadístico JMP (SAS Institute Inc, Cary, NC). Los datos se expresaron como medias \pm SEM. Se calculó una DE_{50} utilizando el software GraphPad Prism.

La administración subcutánea del Compuesto 4 produjo una inversión dependiente de la dosis de los eventos inducidos por formalina. Los efectos antinociceptivos (analgésicos) del Compuesto 4 (DE_{50} 3,62 mg/kg) fueron comparables a la morfina (DE_{50} 2,4 mg/kg). Como se muestra en la Fig. 4, una dosis de 10 mg/kg de morfina mitiga completamente tanto los efectos de fase inicial como de la fase tardía de la formalina, lo que sugiere un efecto mediado centralmente (fase inicial) y mediado periféricamente (fase tardía) sobre la antinocicepción (analgesia). Hay un efecto más robusto del Compuesto 4 en los efectos de la fase tardía que la fase inicial, lo que sugiere un efecto preferencial mediado periféricamente sobre el dolor inflamatorio periférico.

Ejemplo 21: Modelo de dolor inflamatorio de contorsión inducido por ácido acético

La administración intra-peritoneal de morfina dependiente de la dosis bloquea la contorsión inducida por la administración intra-peritoneal de ácido acético al 1 % en ratones con una DE_{50} de 0,25 mg/kg. Se midió una respuesta a la dosis de los efectos analgésicos de la administración intra-peritoneal del Compuesto 4 en el ensayo de contorsión inducido por ácido acético al 1 % en ratones.

Grupos de ratones (n = 10 por grupo) se dosificaron por vía intra-peritoneal con un vehículo de control (solución salina al 0,9 %), morfina o Compuesto 4, 30 minutos antes del ensayo seguida de una dosis de ácido acético al 1 % 5 minutos antes del ensayo. El número de contorsiones se contó durante 15 minutos (3 intervalos de tiempo consecutivos de 5 minutos). Para que un movimiento pueda considerarse como una contorsión, se cumplieron dos o más de los siguientes criterios:

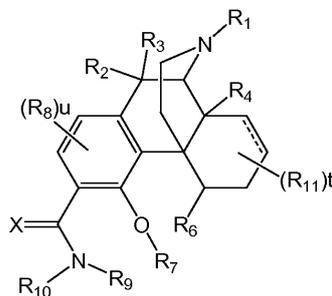
- Una curvatura cóncava perceptible de la columna vertebral (denominada inclinación pélvica) -movimiento dorsal de la región de la columna caudal creando una forma cóncava cuando se ve desde el lado; movimiento de las caderas hacia la izquierda o hacia la derecha; o ambos.
- Una curvatura espinal cóncava más severa se consideró una contorsión vertical.
- El abdomen realizaba un esfuerzo para bajar al suelo.
- Las patas traseras, el cuerpo o ambos se extienden hacia atrás y se alargan.
- La cola salta hacia arriba desde la base (normalmente no ocurre separada de la inclinación pélvica).
- En el caso de una cadena de múltiples contorsiones, el final de una discreta contorsión se determinó cuando el ratón volvió a la postura "normal" antes de retorcerse una vez más. La postura "normal" se definió como movimientos opuestos a los mencionados anteriormente (por ejemplo, curvatura convexa de la columna vertebral, piernas no extendidas, abdomen no bajado, cola en posición recta o relajada, etc.).

El número total de contorsiones durante la sesión de ensayo de 15 minutos se utilizó para todos los análisis de datos. Todos los datos se transformaron usando GraphPad Prism al % de cambio del control del vehículo diario para el análisis basado en el número de contorsiones producidas por el grupo de control del vehículo salino (% de cambio = número de contorsiones en el grupo de ensayo/media del número de contorsiones en el grupo de control del vehículo diario * 100). Se calculó la DE_{50} del % de cambio del control del vehículo diario para la morfina y el Compuesto 4 utilizando software GraphPad Prism.

Como se muestra en la FIG. 5, la administración (intra-peritoneal) de Compuesto 4 bloquea las contorsiones inducidos por ácido acético de una forma dependiente de la dosis con una DE_{50} calculada de 0,7 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

en la que

u es 0, 1 o 2;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X es S u O;

R₁ se selecciona entre un grupo alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

cada R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, y R₁₁ se selecciona independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -OR₂₀, -SR₂₀, -NR₂₀R₂₁, -C(O)R₂₀, -C(O)OR₂₀, -C(O)NR₂₀R₂₁, -N(R₂₀)C(O)R₂₁, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo sustituido, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido; o como alternativa R₂ y R₃ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo C=X; como alternativa, dos grupos R₁₁ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo C=X o C=CH₂;

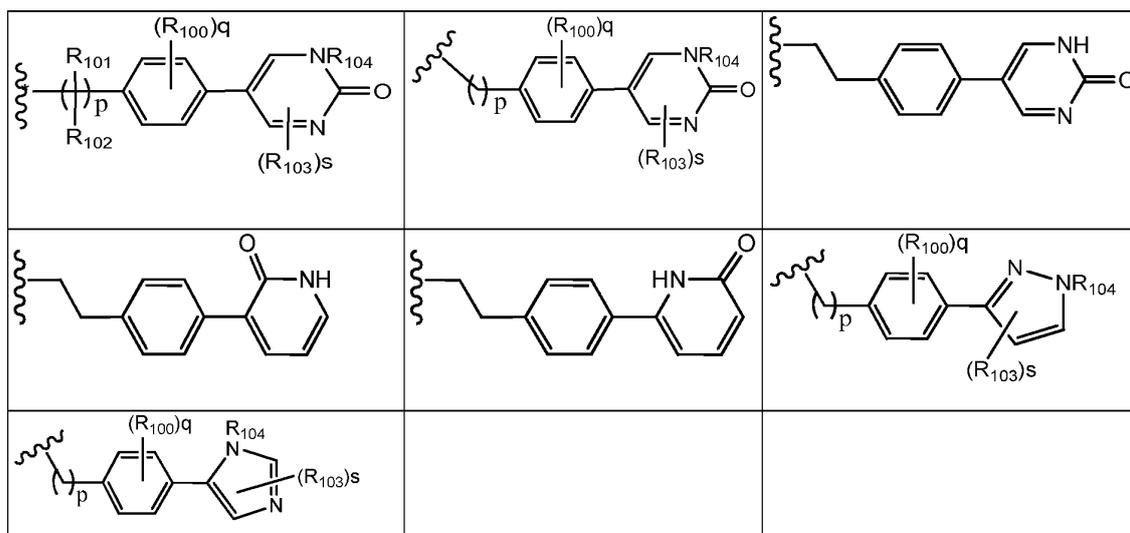
en las que cada R₂₀ y R₂₁ se selecciona independientemente entre ningún grupo, hidrógeno, halógeno, -alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₇ es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₉ se selecciona entre hidrógeno, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R₁₀ se selecciona entre la Tabla A:

Tabla A



en la que s es 0, 1, 2 o 3;
 p es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
 q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R_{100} , R_{101} , R_{102} , R_{103} , R_{104} y R_{105} se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_{20}$, $-SR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-C(O)R_{20}$, $-C(O)OR_{20}$, $-C(O)NR_{20}R_{21}$, $-N(R_{20})C(O)R_{21}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;

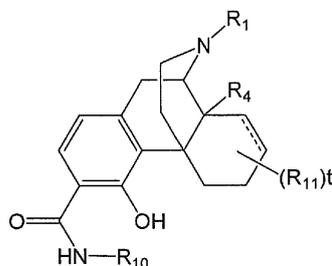
en el que el término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado seleccionado entre halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcocalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxicarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico, y alifático.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R_7 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que u es 1.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X es oxígeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula V o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula V

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R_1 se selecciona entre $-(CH_2)_a-C-C_3H_5$, $-(CH_2)_a-C-C_4H_7$, $-(CH_2)_a-C-C_5H_9$, $-(CH_2)_a-CH=CH_2$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_2$ -fenilo o $-(CH_2)_a-CH=C(CH_3)_2$ en las que a es independientemente 0, 1, 2 o 3.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R_4 es hidrógeno o hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de la Tabla B:

Tabla B

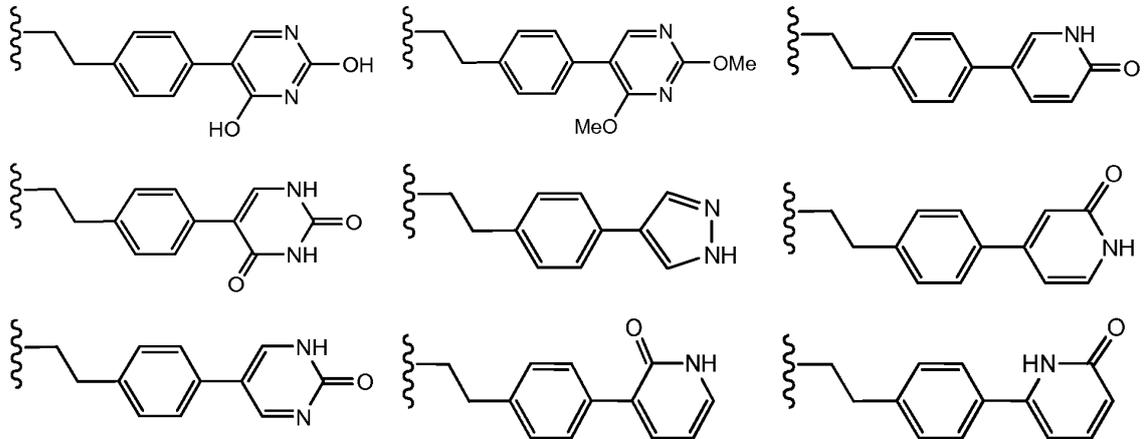
N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
1.		2.	
3.		4.	
5.		6.	
7.		8.	
9.		10.	

N.º	Compuesto	N.º	Compuesto
13.		14.	
15.		16.	

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 6 a 8, en el que R₉ es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₁₀ se selecciona entre:

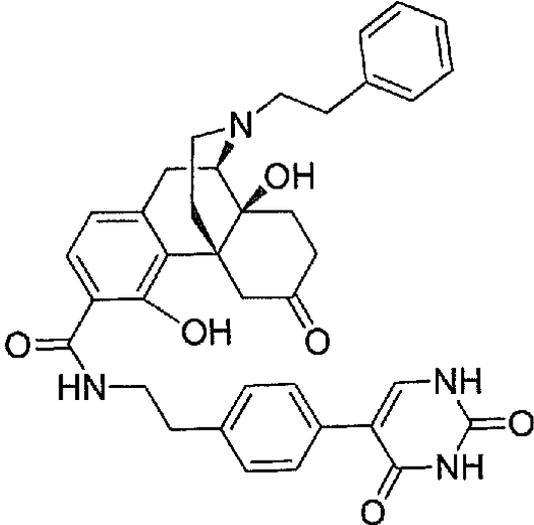
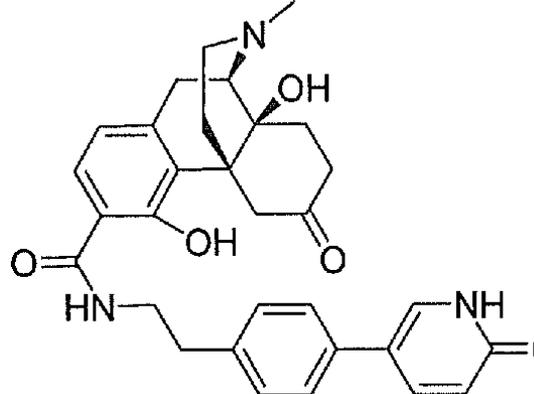
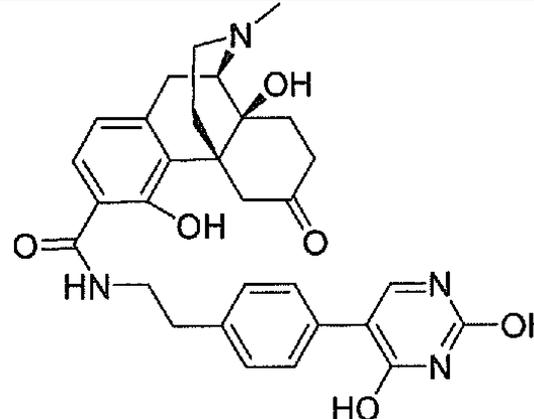
5

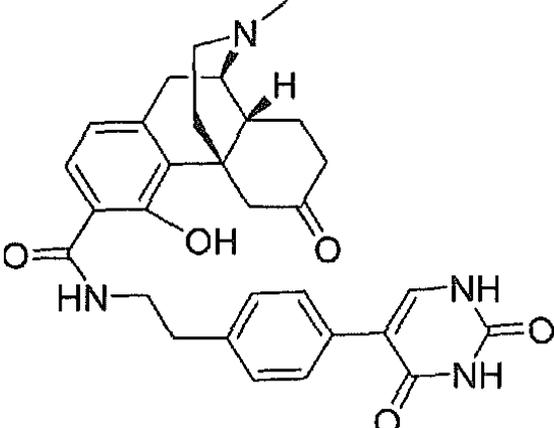
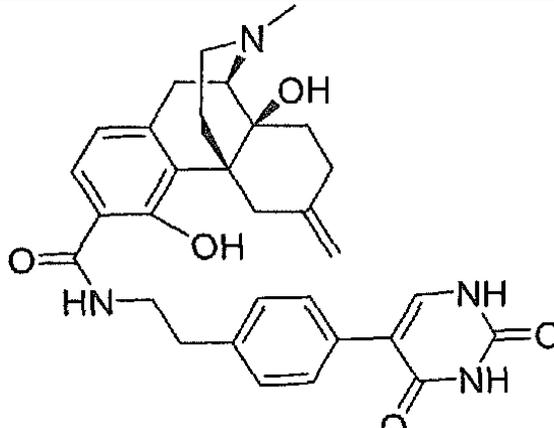
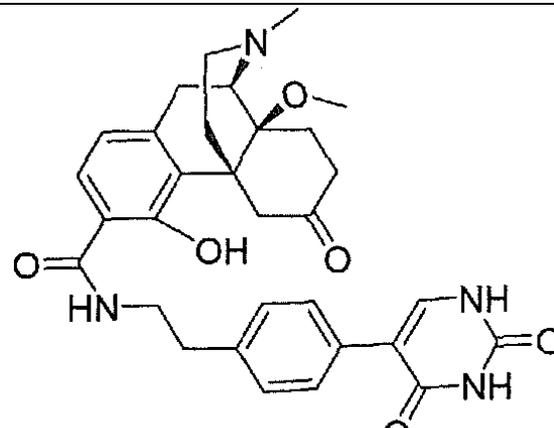
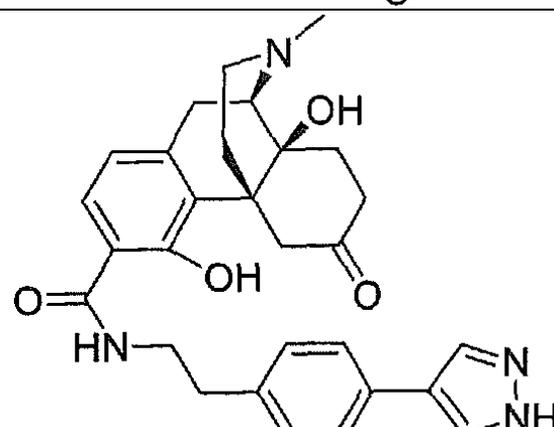


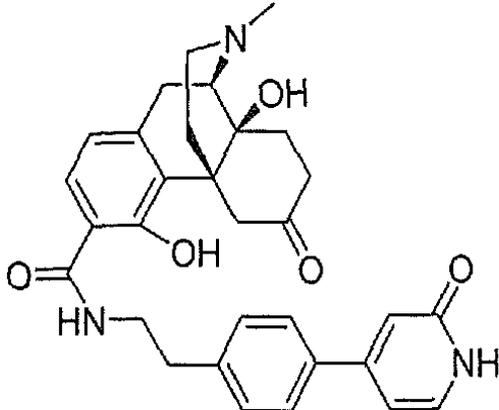
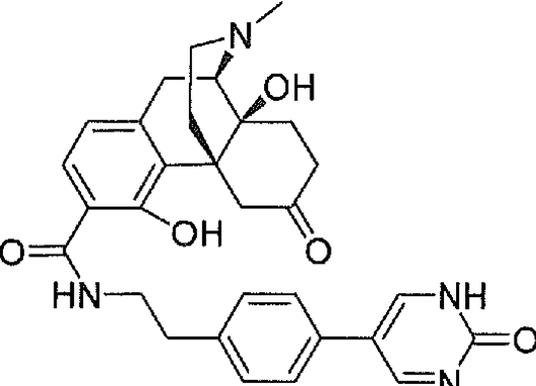
11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la Tabla C:

10

Tabla C

N.º	Compuesto
2	
3	
4	

N.º	Compuesto
5	
6	
7	
8	

N.º	Compuesto
10	
11	

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre dolor, adicción a drogas, adicción a opioides, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, íleo postoperatorio, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos e hiperalgesia.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad o trastorno es dolor.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho dolor se selecciona entre dolor inflamatorio, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor visceral, dolor estructural relacionado, dolor de cáncer, dolor relacionado con lesión de tejido blando, dolor progresivo relacionado con enfermedad, dolor neuropático y dolor agudo por lesión aguda, dolor agudo por traumatismo, dolor agudo por cirugía, dolor crónico por cefalea, dolor crónico por condiciones neuropáticas, dolor crónico por condiciones posteriores a un accidente cerebrovascular y dolor crónico por migraña.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicho dolor está asociado a osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, migraña, cefalea, dolor de muelas, quemadura, quemadura de sol, mordedura de serpiente, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, hipertrofia prostática benigna, cistitis intersticial, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, prurito, eczema, faringitis, mucositis, enteritis, celulitis, causalgia, neuritis ciática, neuralgia de la articulación mandibular, neuritis periférica, polineuritis, dolor de muñón, dolor de miembro fantasma, íleo postoperatorio, colecistitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, distrofia simpática refleja, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de boca ardiente, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, cefalea en racimos, migraña, neuropatía periférica, neuropatía bilateral periférica, neuropatía diabética, neuritis óptica, neuritis postfebril, neuritis migrante, neuritis segmental, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia roja, neuralgia de Sluder, neuralgia esfenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia de Vidian, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, cefalea sinusal, cefalea tensional, alumbramiento, parto, calambres menstruales, y cáncer.
16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho dolor está asociado a artritis.
17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicha artritis se selecciona entre artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, periartrosis escapulohumeral.

18. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad o trastorno se selecciona entre adicción a fármacos, adicción a opioides, adicción al alcohol, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, íleo posoperatorio, prurito, diarrea, síndrome de intestino irritable, trastorno de motilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia.
- 5
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la condición o enfermedad es disfunción gastrointestinal o íleo.
20. Un compuesto para su uso en un método de tratamiento o prevención de un efecto secundario asociado con un opioide, dicho método que comprende la etapa de: administrar a un paciente en necesidad del mismo una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 10
21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el efecto secundario se selecciona del grupo que consiste en estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, náuseas, vómitos, y combinaciones de los mismos.
- 15

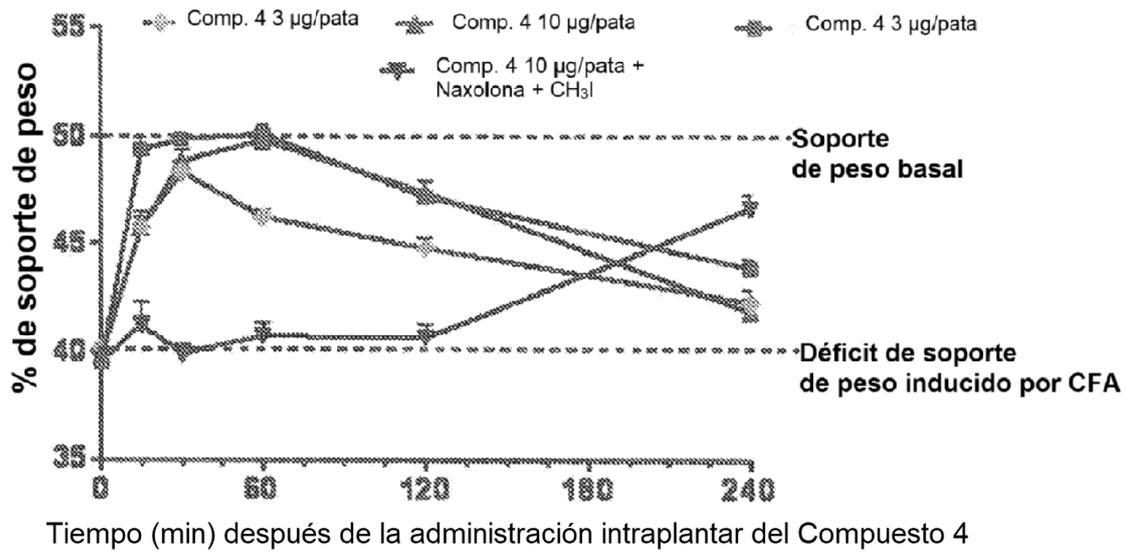


FIG. 1

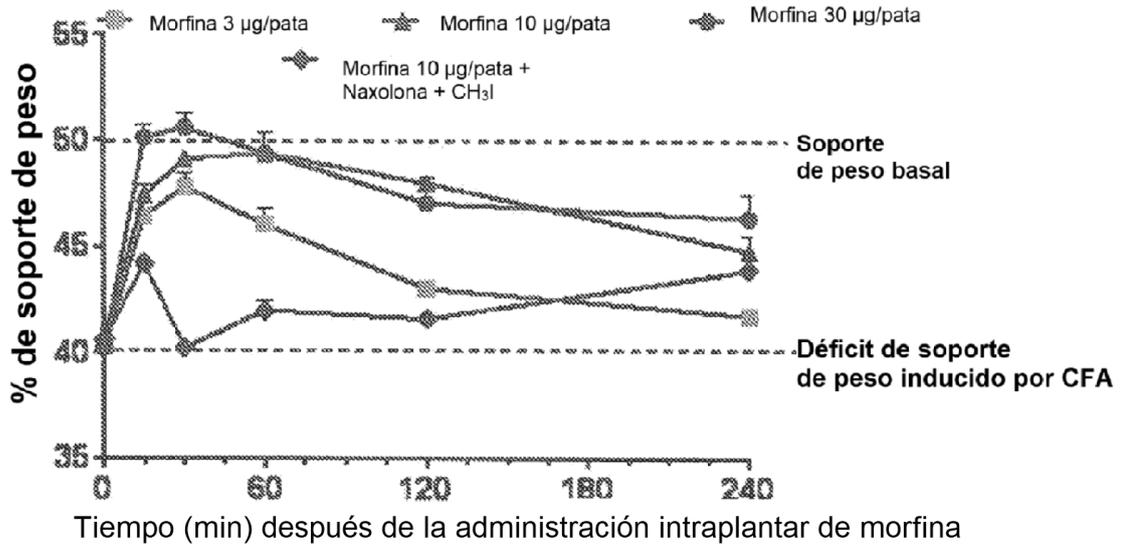


FIG. 2

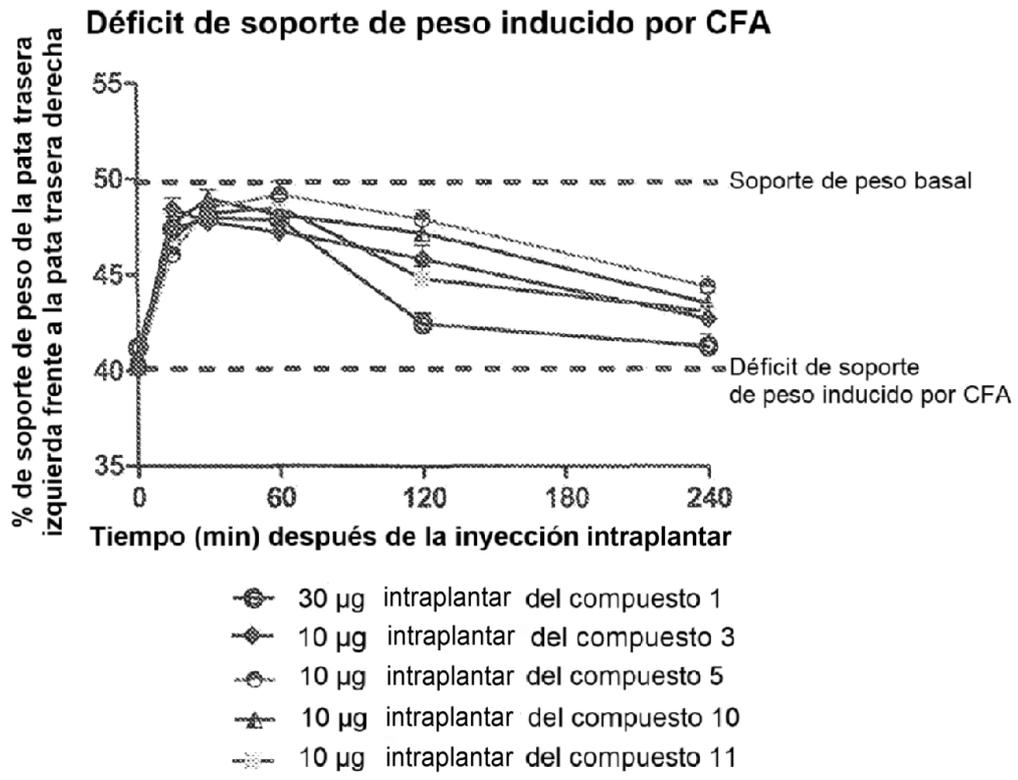


FIG. 3

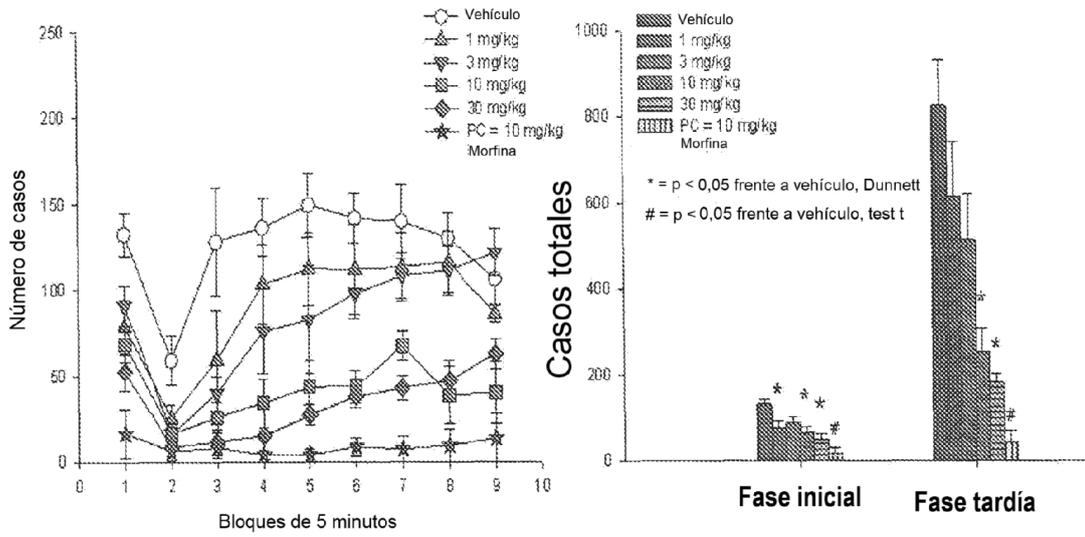


FIG. 4

Respuesta de contorsión inducida por ácido acético al 1 % (0,2 ml)

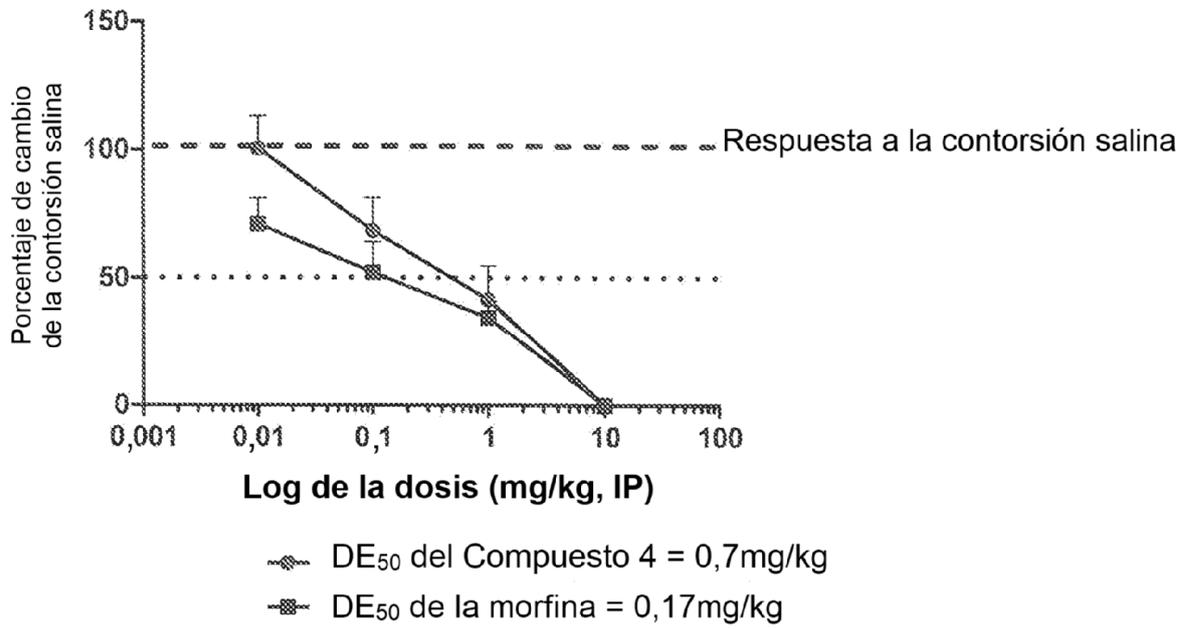


FIG. 5