

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 978**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2014** **PCT/US2014/039359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014** **WO14190270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014** **E 14801632 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 3004114**

54 Título: **Análogos de morfanos y morfinaños y métodos de uso**

30 Prioridad:

24.05.2013 US 201361827210 P

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

06.07.2020

73 Titular/es:

ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4, IE

72 Inventor/es:

BLUMBERG, LAURA COOK;
DEAVER, DANIEL R.;
EYERMAN, DAVID J. y
WYNN, THOMAS ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 770 978 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

Análogos de morfano y morfinanos y métodos de uso

5 Antecedentes

La depresión (también conocida como trastornos depresivos o síntomas depresivos) incluye trastornos comunes pero graves del cerebro caracterizados por combinaciones de signos y síntomas que pueden incluir sentimientos de desesperanza, culpa, falta de valor y/o tristeza, junto con cambios en los patrones de sueño y/o alimentación. Si bien se cree que los trastornos depresivos complejos están causados por múltiples factores, es ampliamente aceptado que estos trastornos habitualmente tienen un componente neuroquímico. Los regímenes de tratamiento actuales a menudo consisten en una combinación de psicoterapia y uno o más medicamentos para regular neurotransmisores tales como dopamina, serotonina y norepinefrina.

Los actuales métodos de tratamiento para trastornos depresivos pueden ser eficaces, pero a menudo tienen inconvenientes significativos. Muchos antidepresivos tienen un periodo de latencia de dos a tres semanas, un retraso que puede ser un riesgo para la vida de un paciente que está deprimido. Después de este periodo inicial, si un agente terapéutico elegido muestra poco o ningún efecto sobre los síntomas del paciente, el médico a cargo puede alterar el régimen terapéutico aumentando la dosis del fármaco seleccionado o recomendando un compuesto completamente nuevo. Incluso después de que una medicación demuestre ser eficaz, el paciente puede sufrir efectos secundarios tales como mareos, aumento de peso y pérdida de libido. El paciente también puede desarrollar tolerancia al fármaco, llevándolos a tomar dosis cada vez más altas para lograr resultados similares. En determinados casos, también se puede desarrollar dependencia química, lo que conduce a potencial abuso y, en el caso de interrupción brusca, síndrome de abstinencia importante (incluyendo riesgo de convulsiones y muerte).

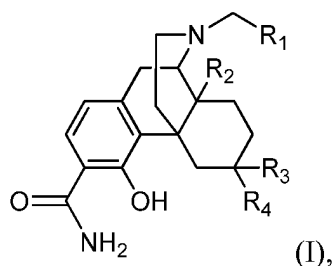
Si bien existen ciertos tratamientos para trastornos depresivos, muchos agentes terapéuticos usados habitualmente sufren inconvenientes significativos que incluyen falta de eficacia, periodos de latencia, tolerancia y dependencia química. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de métodos de tratamiento nuevos y mejorados para estos trastornos que se pueden usar en solitario o junto con modalidades terapéuticas existentes.

30 Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan análogos de morfano y morfinano, composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para usar dichos compuestos para tratar o aliviar una enfermedad o afección. Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, un síntoma depresivo, dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogodependencia.

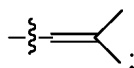
En un aspecto, el presente documento proporciona un compuesto en fórmula I:

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

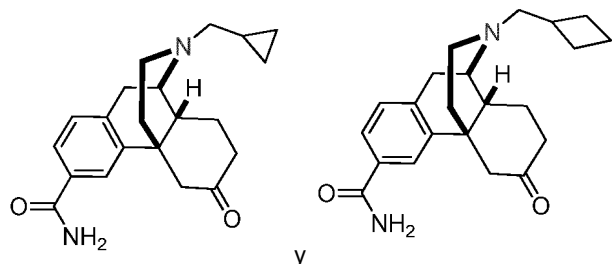
45 R_1 es ciclobutilo o



50 R_2 es H o metoxi; y cada uno de R_3 y R_4 es, independientemente, H, hidroxilo o NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$ o $C=CH_2$.

55 En una realización de fórmula I, R_1 es ciclobutilo. En otra realización, R_2 es H. En otra realización más, R_3 o R_4 , pero no ambos, es hidroxilo o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$.

En un aspecto particular, el presente documento proporciona un compuesto seleccionado entre



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de los aspectos descritos anteriormente, el compuesto es un agonista del receptor opioideo μ que tiene un $Emax$ de 5 % a 45 % en un ensayo de unión a GTPyS. En realizaciones particulares, el $Emax$ es de 15 % a 35 % en un ensayo de unión a GTPyS. En otras realizaciones, el agonista tiene un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

En ciertas realizaciones de los aspectos descritos anteriormente, el compuesto exhibe un flujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de 125 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata. En realizaciones particulares, el compuesto exhibe un flujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de 200 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata.

En otras realizaciones de los aspectos descritos anteriormente, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 1 mg/kg. En realizaciones particulares, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 3 mg/kg. En otras realizaciones, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de los aspectos descritos anteriormente.

En otro aspecto adicional, en el presente documento se proporciona un compuesto, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesite. En una realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agonista del receptor opioideo μ que exhibe un $Emax$ de 5 % a 45 % en un ensayo de unión a GTPyS. En realizaciones particulares, el $Emax$ es de 15 % a 35 % en un ensayo de unión a GTPyS. En otra realización, dicho agonista tiene un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

En otra realización, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que tiene un flujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de 125 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata. En realizaciones particulares, el compuesto tiene un flujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de 200 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata.

En otra realización más, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 1 mg/kg. En realizaciones particulares, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 3 mg/kg. En otras realizaciones, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg.

En determinadas realizaciones, el síntoma depresivo es estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga y/o depresión posparto.

En otras realizaciones, el síntoma depresivo está asociado con una afección mental, en donde la afección mental es trastorno esquizoafectivo y/o trastorno afectivo estacional.

En otras realizaciones más, el síntoma depresivo es trastorno por estrés agudo, trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido, síndrome de Asperger, déficit de atención, aflicción, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno límite y de personalidad, ciclotimia y distimia, depresión tal como trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno resistente a tratamiento (TRD), trastorno distímico, trastorno de hiperactividad, trastorno de control de impulsos, manía mixta, trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad (OCD), paranoia, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, autolesión por separación, trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, síndrome de Tourette y trastorno de tic y/o tricotilomanía.

En otras realizaciones más, el síntoma depresivo es un trastorno de ansiedad, en donde el trastorno de ansiedad es trastorno de ansiedad generalizado, pánico, agorafobia, estrés agudo y/o trastorno de estrés postraumático.

En determinadas realizaciones, el síntoma depresivo está asociado con depresión crónica o recurrente.

Además, el presente documento proporciona una composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección asociada con el grupo que consiste en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogodependencia en un sujeto. En una realización, la drogodependencia se selecciona entre adicción a heroína, cocaína, nicotina, anfetaminas y alcohol.

En realizaciones preferidas de todos los métodos divulgados en el presente documento, el sujeto es un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

En la figura 1 se muestran los resultados de experimentos que miden los efectos antinociceptivos del compuesto A, en solitario o en combinación con morfina, usando un ensayo de placa caliente en ratas.

En la figura 2 se muestran los resultados de experimentos que miden los efectos antinociceptivos del compuesto A, o de la buprenorfina, usando un ensayo de placa caliente en ratas.

En la figura 3 se muestran los resultados de experimentos de microdiálisis realizados *in vivo* que miden la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de ratas inducida por el Compuesto A y por la buprenorfina.

En la figura 4 se muestran los resultados de experimentos que miden los efectos antinociceptivos de la morfina y de los compuestos B, C, D y E, usando un ensayo de placa caliente en ratas.

En la figura 5 se muestra los resultados de experimentos de microdiálisis realizados *in vivo* que miden la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de ratas inducida por diferentes dosis del compuesto B.

En la figura 6 se muestra los resultados de experimentos de microdiálisis realizados *in vivo* que miden la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de ratas inducida por diferentes dosis del compuesto C.

En la figura 7 se muestra los resultados de experimentos de microdiálisis realizados *in vivo* que miden la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de ratas inducida por diferentes dosis del compuesto D.

En la figura 8 se muestra los resultados de experimentos de microdiálisis realizados *in vivo* que miden la liberación de dopamina en el núcleo accumbens de ratas inducida por diferentes dosis del compuesto E.

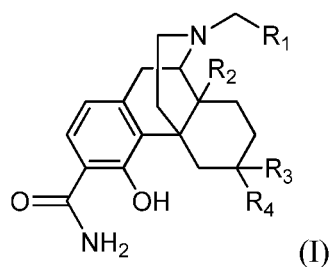
En la figura 9 se muestran los resultados de un ensayo de natación forzada realizado *in vivo* que mide la reducción de la inmovilidad en ratas inducida por diferentes dosis del compuesto A, B o C.

Descripción detallada

Compuestos de la divulgación

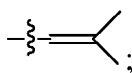
Esta divulgación se dirige a análogos de morfano y morfinano y a composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección. En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones de los mismos útiles para tratar un síntoma depresivo, tal como estado de ánimo depresivo, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga y/o depresión posparto. El presente documento también proporciona compuestos y composiciones de los mismos útiles en el tratamiento del dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y/o drogodependencia. En una realización particular, el presente documento proporciona compuestos y composiciones de los mismos útiles para tratar la depresión.

En un aspecto, el presente documento proporciona un compuesto de fórmula I:



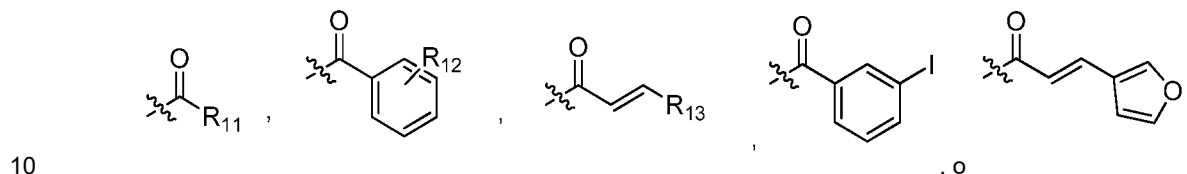
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₁ es ciclobutilo o



- 5 R_2 es H o metoxi; y cada uno de R_3 y R_4 es, independientemente, H, hidroxilo o NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$ o $C=CH_2$.

En una realización de fórmula I, el acilo sustituido se define como sigue:



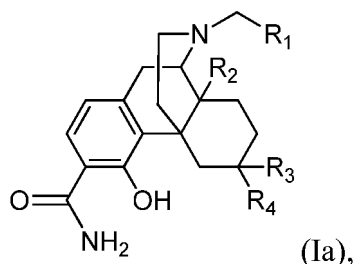
en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

- 15 En otra realización de fórmula I, R_1 es ciclobutilo.

En otra realización de fórmula I, R_2 es metoxi. En otra realización, R_2 es H.

- 20 En otra realización más, R_3 o R_4 , pero no ambos, es hidroxilo o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula Ia:



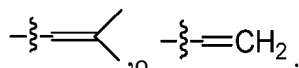
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es ciclobutilo, ciclopentilo,

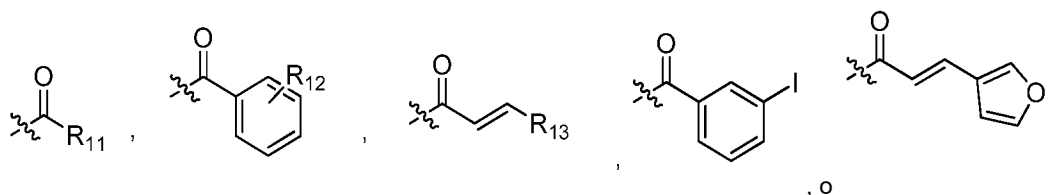


R_2 es H, hidroxilo o metoxi; y cada uno de R_3 y R_4 es, independientemente, H, hidroxilo o NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$ o $C=CH_2$.

35 En una realización de fórmula Ia, R_1 es ciclobutilo,



- 40 En una realización de fórmula Ia, el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

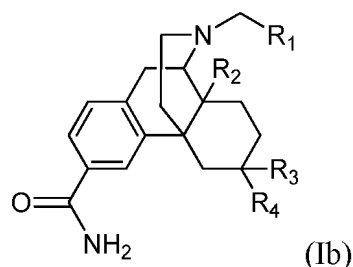
5

En una realización de fórmula Ia, R_1 es ciclobutilo.

En otra realización de fórmula Ia, R_2 es H.

10 En otra realización más de fórmula Ia, R_3 o R_4 , pero no ambos, es hidroxilo o, como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$.

En un aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula Ib:

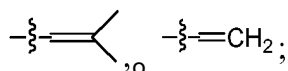


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

20

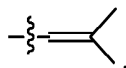


R_2 es H, hidroxilo o metoxi; y

R_3 es H o hidroxilo y

25 R_4 es hidroxilo o NR_5R_6 en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido; o como alternativa, R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$ o $C=CH_2$.

En una realización de fórmula Ib, R_1 es ciclobutilo o



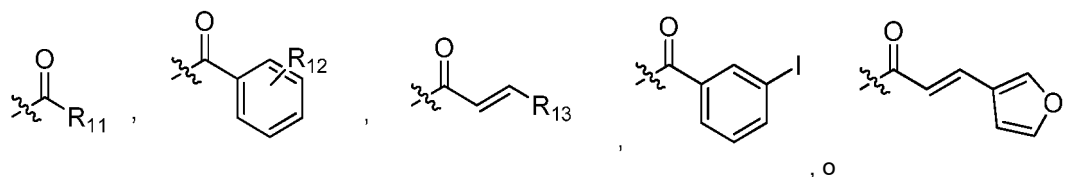
30

En una realización de fórmula Ib, R_1 es ciclobutilo.

En otra realización de fórmula Ib, R_2 es metoxi. En otra realización, R_2 es H.

35

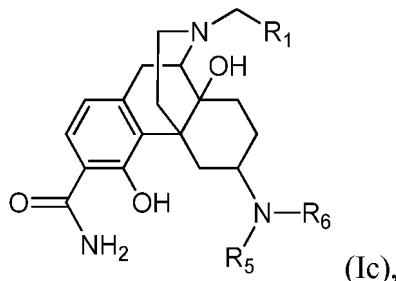
En otra realización de fórmula Ib, el acilo sustituido se define como sigue:



40 en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

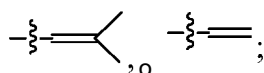
En otra realización más, R₃ es H y R₄ es hidroxilo o, como alternativa, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula Ic:

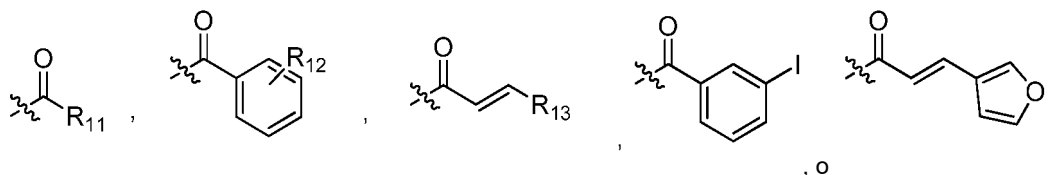


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 R₁ es ciclobutilo, ciclopentilo,



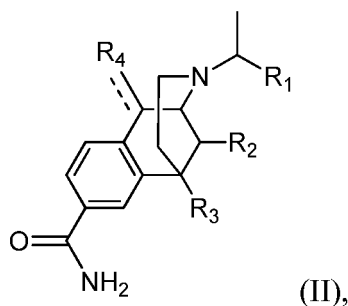
15 cada uno de R₅ y R₆ es independientemente H, alquilo o acilo sustituido, en donde el acilo sustituido es:



20 en donde R₁₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; R₁₂ es H, halo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y R₁₃ es H, arilo o heteroarilo.

En una realización de fórmula Ic, R₁ es ciclobutilo. En otra realización, R₁ es ciclopentilo.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

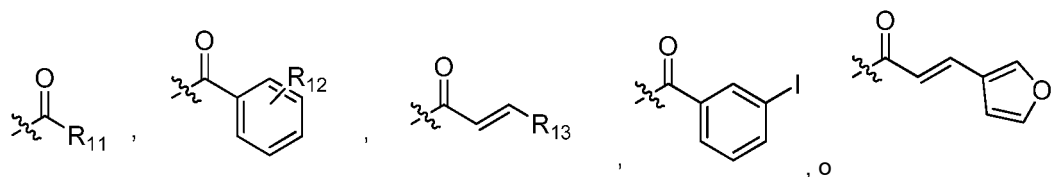
30 R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;
 cada uno de R₂ y R₃ es alquilo C₁-C₄ o, como alternativa, R₂ y R₃, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros, en donde el anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con una cetona, un hidroxilo o un grupo NR₅R₆ en donde cada uno de R₅ y R₆ es independientemente H, alquilo o acilo sustituido;

cuando ----- es un enlace sencillo, R₄ es H; y

35 cuando ===== es un doble enlace, R₄ es O.

En una realización de fórmula (II), R₁ es cicloalquilo o alqueno C₂-C₆. En una realización particular, R₁ puede ser ciclopropilo o ciclobutilo.

En otra realización de fórmula II, el acilo sustituido se define como sigue:

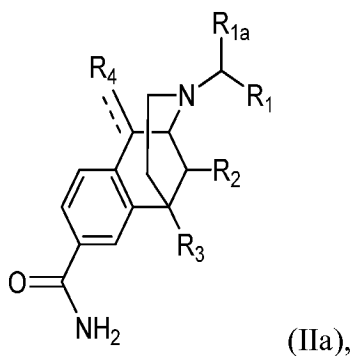


en donde R_{11} es alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

En otra realización de fórmula (II), cada uno de R_2 y R_3 es metilo.

En otra realización más de fórmula (II) — es un enlace sencillo y R_4 es H.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , hidroxialquilo, alcoxialquilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

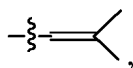
R_{1a} es H o metilo;

cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_1-C_4 o, como alternativa, R_2 y R_3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros, en donde el anillo carbocíclico está sustituido con una cetona o un hidroxilo o un grupo NRR_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido;

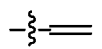
cuando — es un enlace sencillo, R_4 es H; y

cuando — es un doble enlace, R_4 es O.

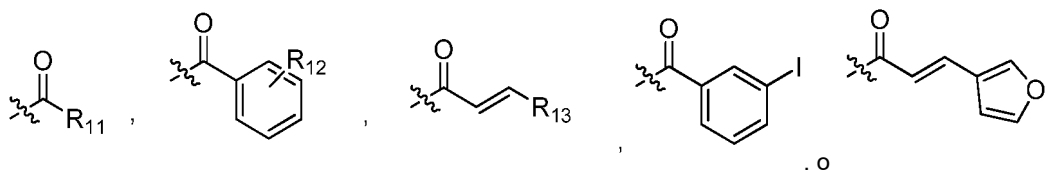
En una realización de fórmula (IIa), R_1 es ciclobutilo, ciclopentilo,



o

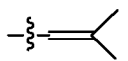


En una realización de fórmula (IIa), el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

En una realización de fórmula (IIa), R_1 es ciclobutilo. En otra realización, R_1 es ciclopentilo. En otra realización más, R_1 es



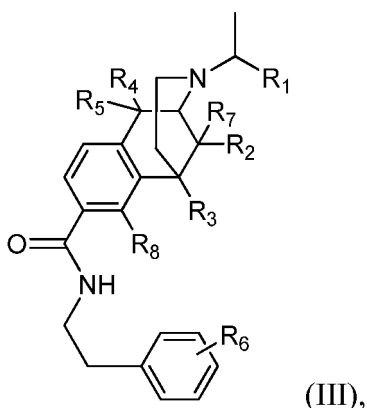
En una realización de fórmula (IIa), cada uno de R_2 y R_3 es metilo. En otra realización, R_2 y R_3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros, en donde el anillo carbocíclico está sustituido con una cetona o un hidroxilo o un grupo NR_5R_6 .

En otra realización, R_{1a} es H.

En otra realización más de fórmula (IIa), ----- es un enlace sencillo y R_4 es H.

En otra realización más de fórmula (IIa), = es un doble enlace y R_4 es O.

En otro aspecto adicional, el presente documento divulga un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , cicloalquilo, heterociclilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

cada uno de R_2 y R_3 es H o alquilo C_1 - C_4 o, como alternativa, R_2 y R_3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 6 miembros sin sustituir o un anillo carbocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con un hidroxilo, una cetona o un grupo $NR_{50}R_{60}$, en donde cada uno de R_{50} y R_{60} es

independientemente H, alquilo o acilo sustituido; cada uno de R_4 y R_5 es, independientemente, H, hidroxilo o se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo $C=O$;

R_6 es arilo C_6 - C_{10} sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y cada uno de R_7 y R_8 es, independientemente, H o hidroxilo.

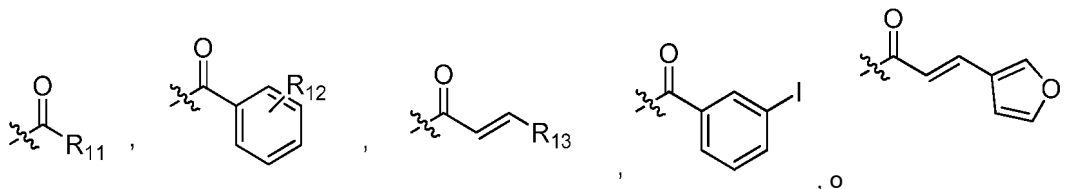
En una realización de fórmula (III), R_1 es cicloalquilo o alquenilo C_2 - C_6 . En una realización particular, R_1 puede ser ciclopropilo o ciclobutilo.

En otra realización de fórmula (III), cada uno de R_2 y R_3 es H, metilo o etilo.

En otra realización de fórmula (III), R_2 y R_3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo

carbocíclico de 6 miembros sin sustituir o un anillo carbocíclico de 6 miembros sustituido con un hidroxilo o una cetona.

En otra realización de fórmula (III), el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

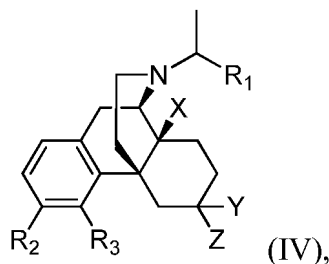
En otra realización de fórmula (III), R_4 y R_5 , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo $C=O$.

En otra realización de fórmula (III), cada uno de R_4 y R_5 es, independientemente, H o hidroxilo.

En otra realización más de fórmula (III), R_6 es heteroarilo sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

En otra realización más de fórmula (III), R_6 es arilo C_6 - C_{10} sin sustituir o sustituido.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es ciclopropilo o ciclobutilo;

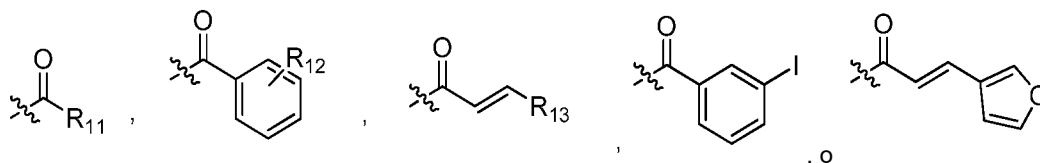
X es H, hidroxilo o metoxi;

cada uno de Y y Z es, independientemente, H, hidroxilo o NR_5R_6 , en donde cada uno de R_5 y R_6 es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, Y y Z, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=O$ o $C=CH_2$;

R_3 es H o hidroxilo; y

R_2 es $-C(O)NH_2$ o $-NH-CH_2$ -fenilo, en donde el fenilo puede estar sustituido.

En una realización de fórmula IV, el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R_{11} es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; R_{12} es halo, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ; y R_{13} es arilo o heteroarilo.

En una realización de fórmula (IV), R_1 es ciclopropilo.

En otra realización de fórmula (IV), X es H o hidroxilo.

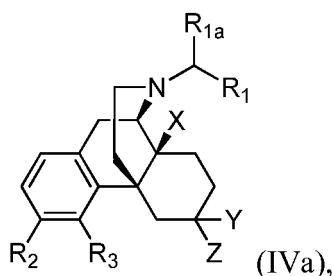
En otra realización más de fórmula (IV), cada uno de Y y Z es, independientemente, H o hidroxilo o, como

alternativa, Y y Z, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂.

En otra realización de fórmula (IV), R₂ es -NH-CH₂-fenilo, en donde el fenilo puede estar sustituido. En una realización particular, el fenilo de -NH-CH₂-fenilo puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados

En otra realización más de fórmula (IV), R₂ es -C(O)NH₂.

En otro aspecto, el presente documento divulga un compuesto de fórmula IVa:

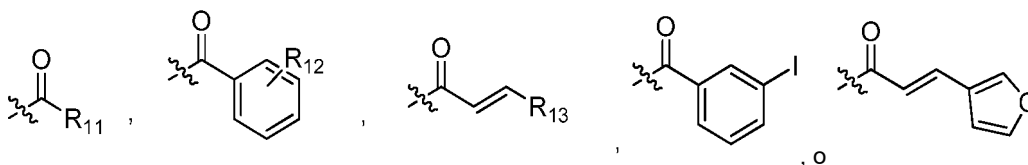


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R₁ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃ o C₅-C₁₀, heterociclilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;
- R_{1a} es H o metilo;
- X es H, hidroxilo o metoxi;
- cada uno de Y y Z es, independientemente, H, hidroxilo o NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, Y y Z, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂;
- R₃ es H o hidroxilo; y
- R₂ es -NH-CH₂-fenilo, en donde el fenilo puede estar adicionalmente sustituido.

En una realización de fórmula (IVa), R₁ es ciclopropilo.

En una realización de fórmula (Iva), el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R₁₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; R₁₂ es halo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y R₁₃ es arilo o heteroarilo.

En otra realización de fórmula (IVa), X es H o hidroxilo.

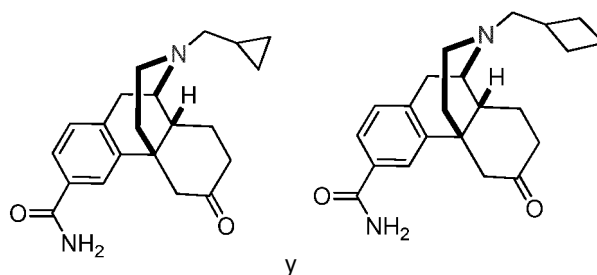
En otra realización más de fórmula (IVa), Y y Z son ambos H o, como alternativa, Y y Z, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂.

En otra realización de fórmula (Iva), Y es H y Z es hidroxilo o NR₅R₆.

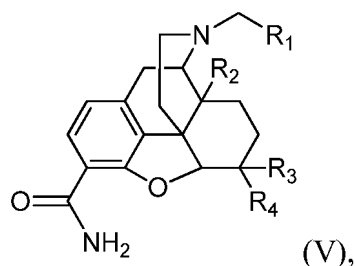
En otra realización de fórmula (IVa), el fenilo de -NH-CH₂-fenilo puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo y alcoxi.

En otra realización de fórmula (IVa), R_{1a} es H.

En otro aspecto adicional, el presente documento proporciona un compuesto seleccionado entre

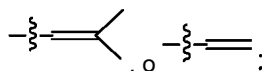


En otro aspecto más, el presente documento divulga un compuesto de fórmula V



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

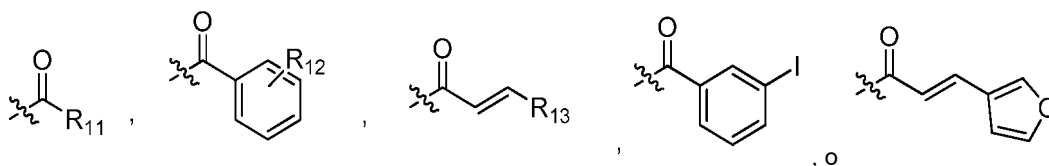
R₁ es ciclobutilo, ciclopropilo,



R₂ es H, OH o metoxi; y

cada uno de R₃ y R₄ es, independientemente, H, hidroxilo o NR₅R₆ en donde cada uno de R₅ y R₆ es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂.

En una realización de fórmula V, el acilo sustituido se define como sigue:



en donde R₁₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; R₁₂ es halo, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; y R₁₃ es arilo o heteroarilo.

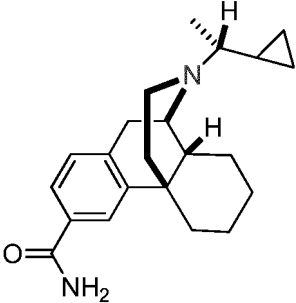
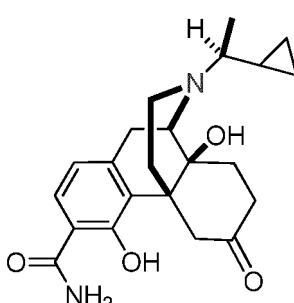
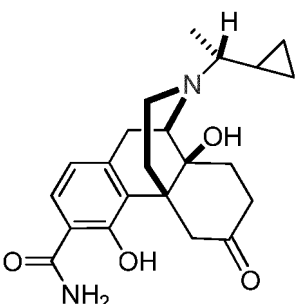
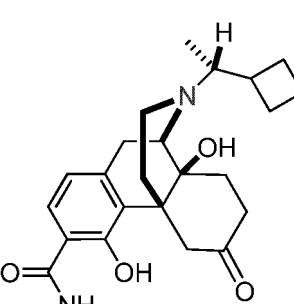
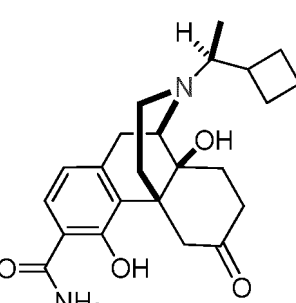
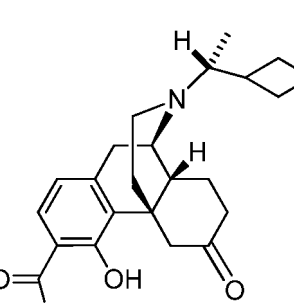
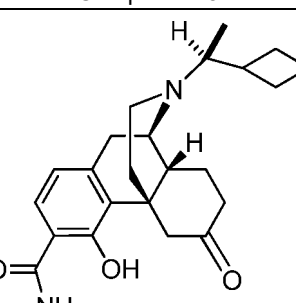
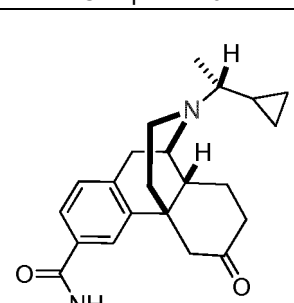
En una realización de fórmula V, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂.

En otra realización de fórmula V, R₃ es H y R₄ es hidroxilo o NR₅R₆.

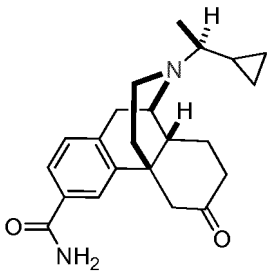
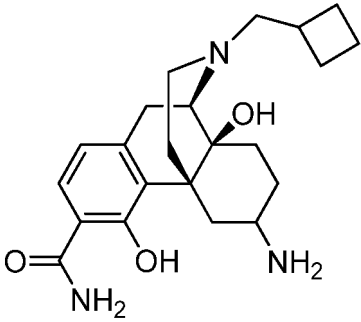
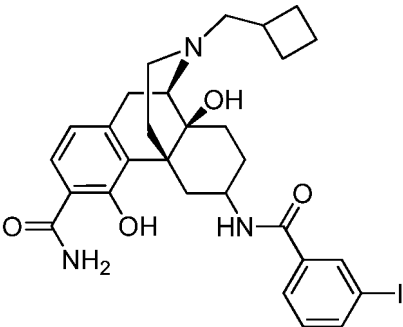
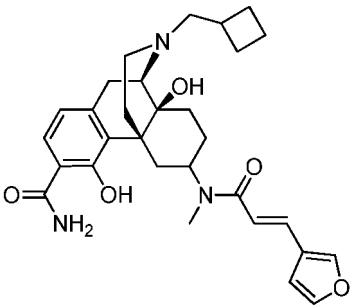
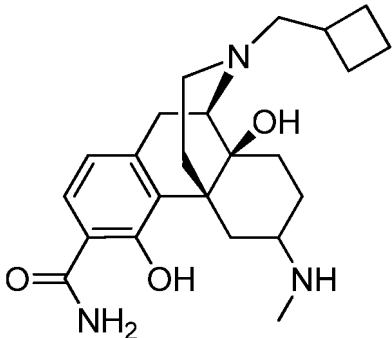
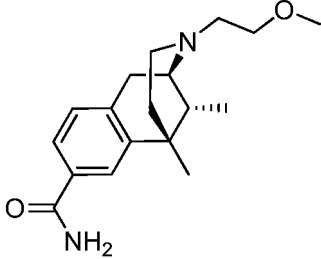
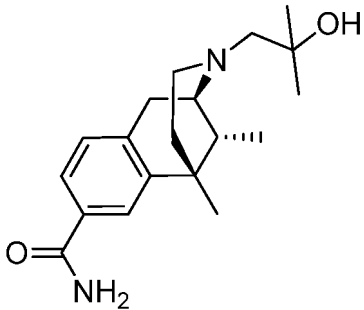
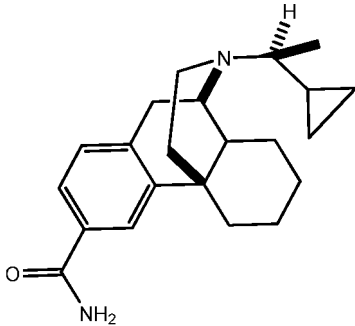
En una realización de fórmula V, R₃ es H y R₄ es hidroxilo.

En otra realización, el presente documento divulga los compuestos mostrados en la tabla A o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

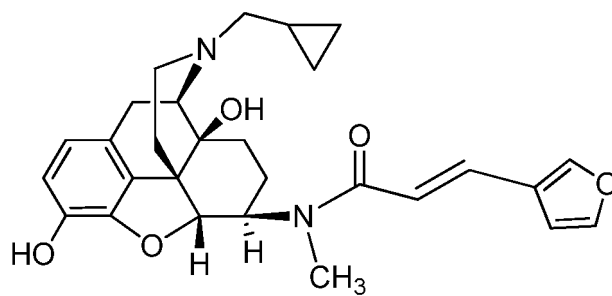
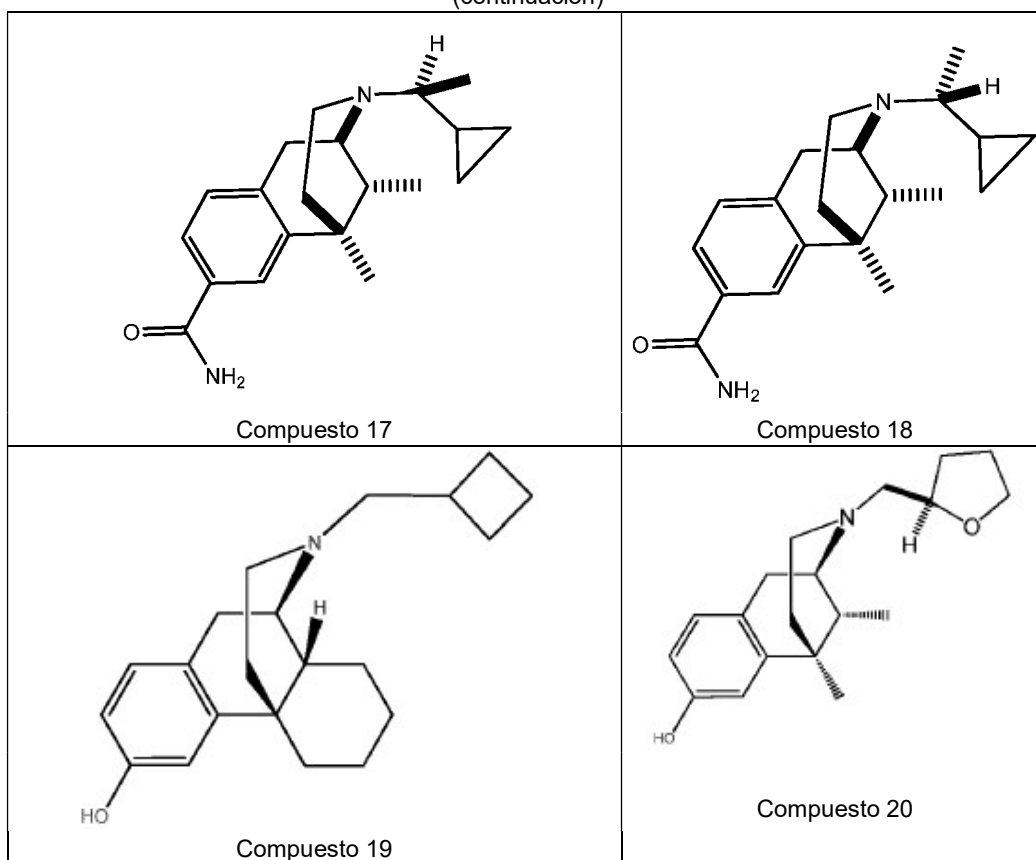
Tabla A

 Compuesto 1	 Compuesto 2
 Compuesto 3	 Compuesto 4
 Compuesto 5	 Compuesto 6
 Compuesto 7	 Compuesto 8

(continuación)

 Compuesto 9	 Compuesto 10
 Compuesto 11	 Compuesto 12
 Compuesto 13	 Compuesto 14
 Compuesto 15	 Compuesto 16

(continuación)

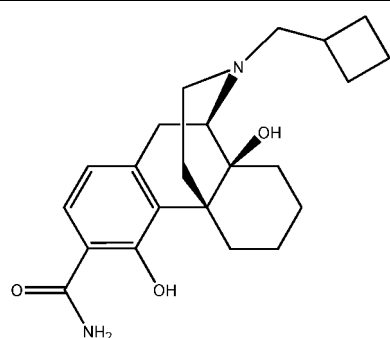


Compuesto 21

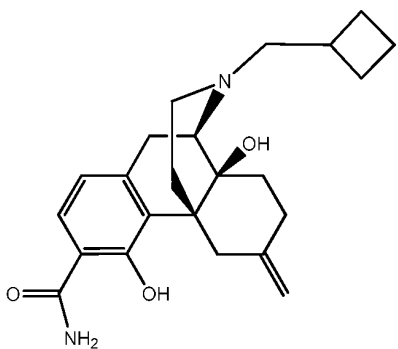
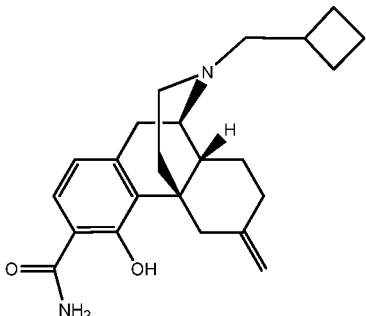
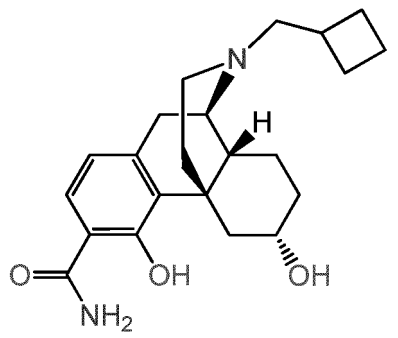
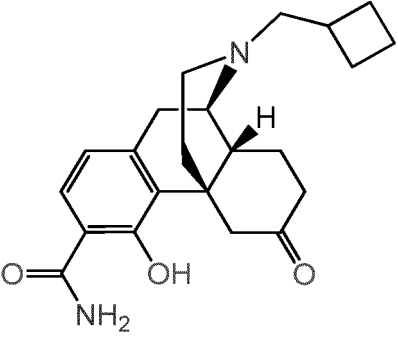
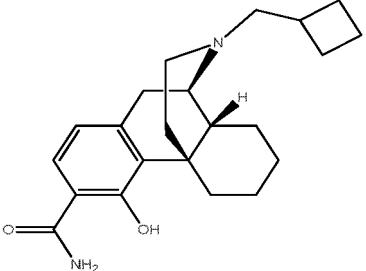
5

En otra realización, el presente documento divulga los compuestos mostrados en la Tabla B o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

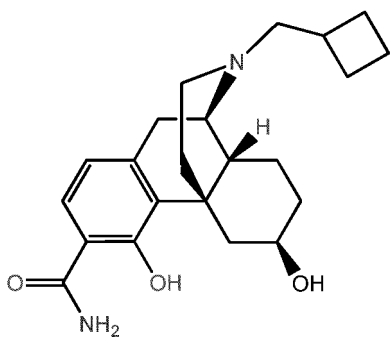
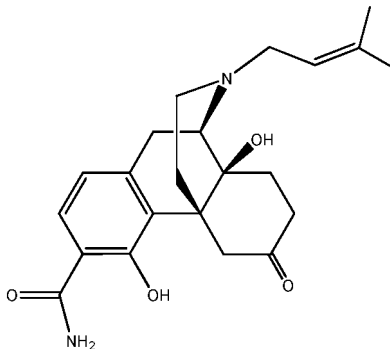
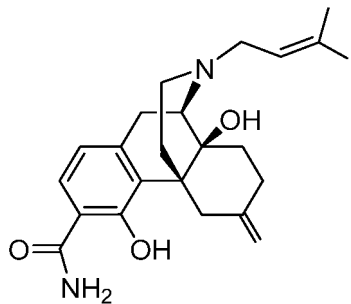
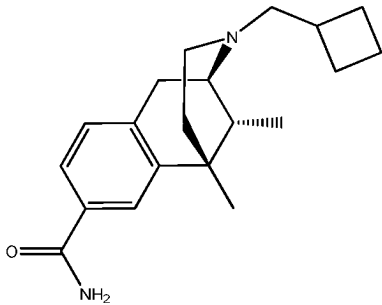
TABLA B

Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_lmáx
	0,28	1,4 ± 0,06	30 ± 2,2	4,2 ± 0,6	71 ± 0,8

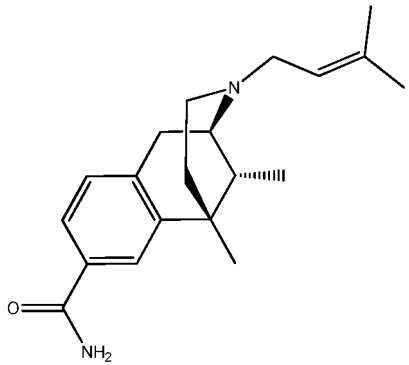
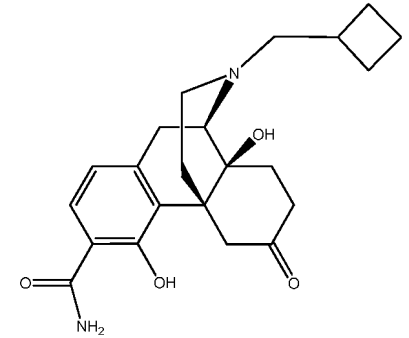
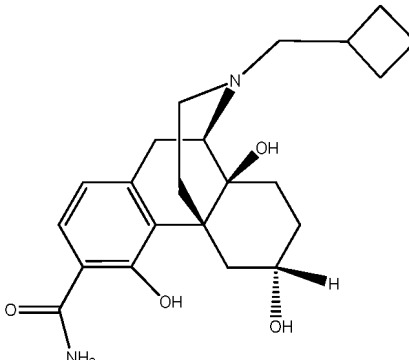
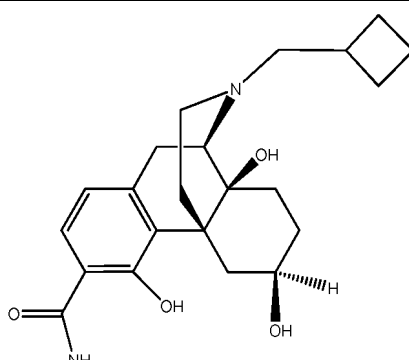
(continuación)

Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_Imáx
	0,11	1,1 ± 0,3	29 ± 1	2,0 ± 0,3	74 ± 2
	0,097	0,53	28	1,3	65
	0,22	3,3	33	14	69
	0,097	0,39	42	1,1	54
	0,12	2,1	38	5	63

(continuación)

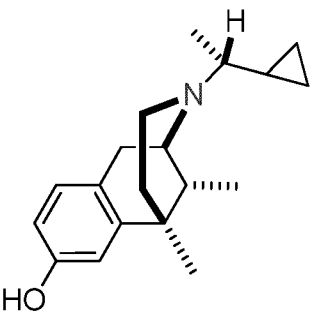
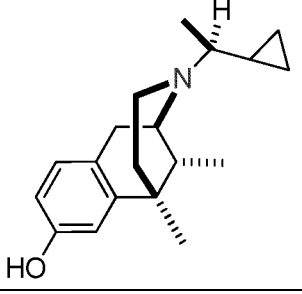
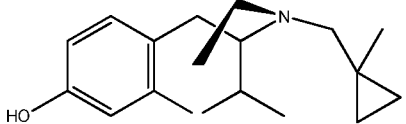
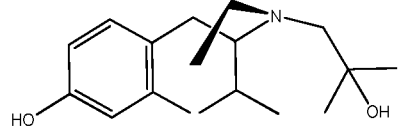
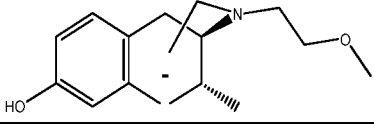
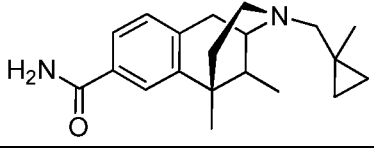
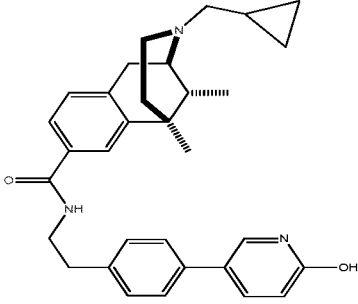
Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_Imáx
	0,13	1,5	44	3,7	66
	0,56	4,2	49	34	54
	0,5	15	35	51	70
	0,19	2,3	36	14	55

(continuación)

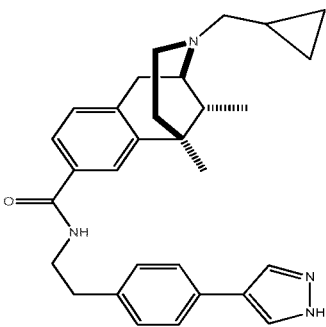
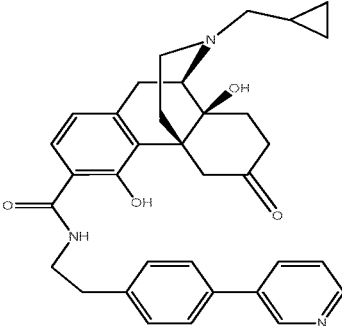
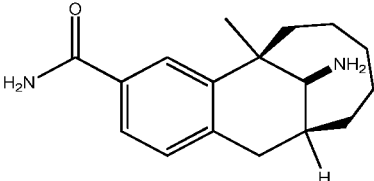
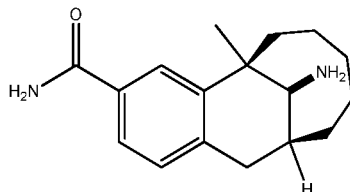
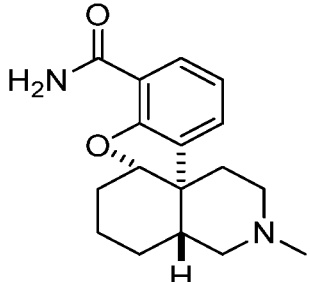
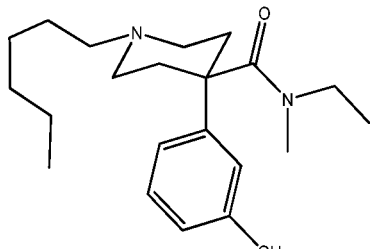
Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_Imáx
	2,1	110 (12)	43 (7)	>1300 (280)	53 % @ 10 uM
	0,16	1 ± 0,11	31 ± 1	2,2 ± 0,5	69 ± 1,5
	0,59 ± 0,07	2,8 ± 0,3	18 ± 1	47	78,5 ± 4,5
	0,10 ± 0,04	0,98 ± 0,12	18 ± 5	3,8	80 ± 1

En otra realización, el presente documento divulga los compuestos mostrados en la Tabla C o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

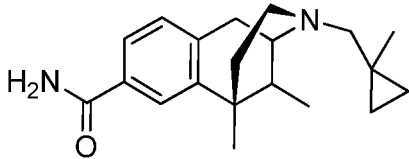
TABLA C

Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_lmáx
	0,1	3,5	32	3,3	73
	22	60	27	950	65
	0,82	13	26	85	76
	4,6	84	23	210	74
	0,11	4,8	53	26	37
	1,2		16	44	85
	0,68	22	25	47	83

(continuación)

Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_lmáx
	0,27	5,2	32	18	59
	0,37	2,9	46	1,5	43
	2,3	62	18	170	87
Rac 	3	41	19	170	83
	23	190	35	>3000	57 @ 10 uM
	4,4	20	20	340	76

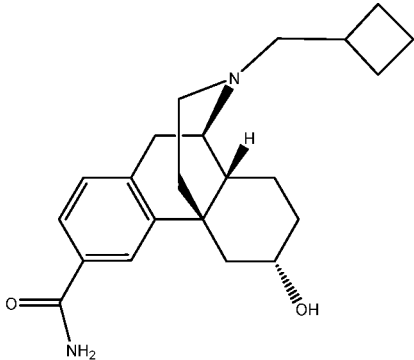
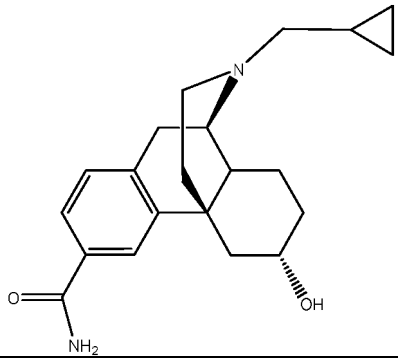
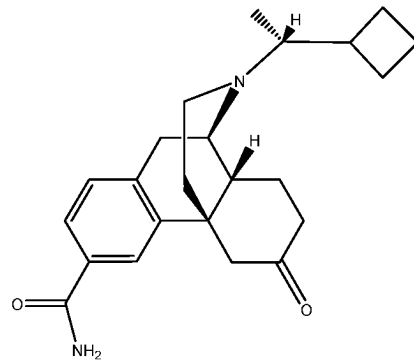
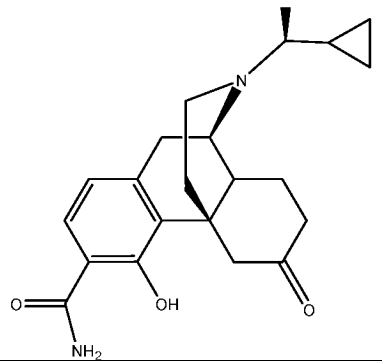
(continuación)

Estructura	mu_Ki	mu_CE50	mu_Emáx	mu_CI50	mu_Imáx
	1,2		1,6	44	85

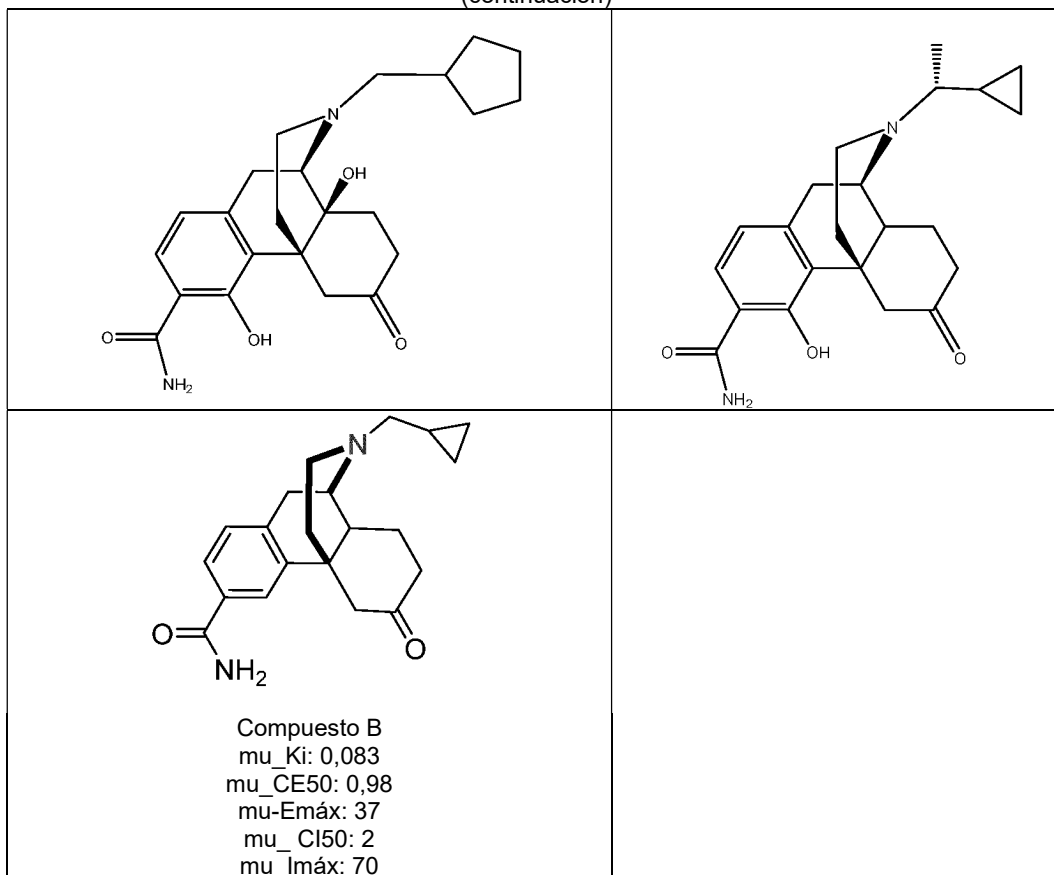
En otra realización más, el presente documento divulga los compuestos mostrados en la Tabla E o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

TABLA E

(continuación)



Los compuestos de la presente divulgación son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección modificando una respuesta de un receptor opioideo. Se ha descubierto que los compuestos que tienen un $Emax$ de 5 % a 45 % (por ejemplo, de 15 % a 35 %) en un ensayo de unión a GTPyS, son particularmente adecuados para el tratamiento de un síntoma depresivo. Dichos compuestos son particularmente ventajosos ya que tienen un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones de las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V), desveladas en el presente documento, se hace referencia a un compuesto que es un agonista del receptor opioideo μ que tiene un $Emax$ de 5 % a 45 % (p. ej., 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 %) en un ensayo de unión a GTPyS. En una realización, el agonista exhibe un $Emax$ de 15 % a 35 % en el ensayo de unión a GTPyS. En otra realización, dicho agonista tiene un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

También se ha descubierto que los compuestos que provocan un eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata de 125 % a 300 % por encima del valor inicial, son particularmente adecuados para el tratamiento de un síntoma depresivo. Dichos compuestos son particularmente ventajosos ya que tienen un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones de las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V), desveladas en el presente documento, se refieren a un compuesto que exhibe un eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata de 125 % a 300 % (p. ej., 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 o 300 %) por encima del valor inicial. En una realización, el eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata es de 200 % a 300 % por encima del valor inicial.

Se ha descubierto además que cuando los compuestos que no atenúan el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores se administran a una dosis de al menos 1 mg/kg (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg/kg) son particularmente adecuados para el tratamiento de un síntoma depresivo. Dichos compuestos son particularmente ventajosos ya que tienen un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones de las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V), desveladas en el presente documento, se hace referencia a un compuesto que no atenúa el dolor térmico en un

modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 1 mg/kg (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg). En una realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 1-10 mg/kg (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg). En una realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 3 mg/kg. En otra realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg. Dichos compuestos son particularmente ventajosos ya que tienen un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

10 Métodos de tratamiento

Los compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V), divulgados en el presente documento, son particularmente adecuados para tratar un síntoma depresivo. El síntoma depresivo puede ser estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicómotres, fatiga y/o depresión posparto. El síntoma depresivo puede estar asociado con una afección mental, en donde la afección mental es trastorno esquizoafectivo y/o trastorno afectivo estacional.

El síntoma depresivo puede ser trastorno por estrés agudo, trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido, síndrome de Asperger, déficit de atención, aflicción, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno límite y de personalidad, ciclotimia y distimia, depresión tal como trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno resistente a tratamiento (TRD), trastorno distímico, trastorno de hiperactividad, trastorno de control de impulsos, manía mixta, trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad (OCD), paranoia, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, autolesión por separación, trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, síndrome de Tourette y trastorno de tic y/o tricotilomanía.

El síntoma depresivo puede ser también trastorno de ansiedad, en donde el trastorno de ansiedad es trastorno de ansiedad generalizado, pánico, agorafobia, estrés agudo y/o trastorno de estrés postraumático.

El síntoma depresivo puede estar asociado con depresión crónica o recurrente.

Por consiguiente, en un aspecto, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar y síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

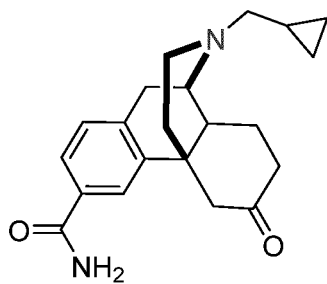
30 En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización más, el presente documento divulga un método para tratar depresión en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización específica, el presente documento divulga un método para tratar depresión y/o un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto:



50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Se ha descubierto que el valor de $Emax$ en un ensayo de unión a GTPyS puede usarse para seleccionar agonistas del receptor opioideo μ para el tratamiento de un síntoma depresivo. En particular, se ha descubierto que los compuestos con un $Emax$ de 5 % a 45 % en un ensayo de unión a GTPyS son especialmente adecuados para el

tratamiento de síntomas depresivos. Por consiguiente, en otro aspecto, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agonista del receptor opioideo μ que exhibe un $Emax$ de 5 % a 45 % (p. ej., 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45%) en un ensayo de unión a GTP γ S. En una realización particular, el $Emax$ del agonista es de 15 % a 35 % en el ensayo de unión a GTP γ S. En otra realización, el agonista tiene un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides. Son ejemplos no limitantes de dichos agonistas del receptor opioideo μ los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) y (V).

También se ha descubierto que un compuesto que exhibe un eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata de 125 % a 300 % por encima del valor inicial, es particularmente adecuado para el tratamiento de síntomas depresivos. Por consiguiente, en otro aspecto, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que exhibe un eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata de 125 % a 300 % (por ejemplo, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 o 300 %) por encima del valor inicial. En realizaciones particulares, el eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de una rata es de 200 % a 300 % por encima del nivel inicial. Son ejemplos no limitantes de dichos compuestos los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) y (V).

En otro aspecto adicional, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto que no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 1 mg/kg (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg). En una realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 1-10 mg/kg (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg). En una realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 3 mg/kg. En otra realización, el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg. Son ejemplos no limitantes de dichos agonistas del receptor opioideo μ los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) y (V).

En ciertas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el síntoma depresivo es estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga y/o depresión posparto.

En otra realización, el síntoma depresivo está asociado con una afección mental, en donde la afección mental es trastorno esquizoafectivo y/o trastorno afectivo estacional.

En otra realización más, el síntoma depresivo es trastorno por estrés agudo, trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido, síndrome de Asperger, déficit de atención, aflicción, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno límite y de personalidad, ciclotimia y distimia, depresión tal como trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno resistente a tratamiento (TRD), trastorno distímico, trastorno de hiperactividad, trastorno de control de impulsos, manía mixta, trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad (OCD), paranoia, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, autolesión por separación, trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, síndrome de Tourette y trastorno de tic y/o tricotilomanía.

En otra realización más, el síntoma depresivo es un trastorno de ansiedad, en donde el trastorno de ansiedad es trastorno de ansiedad generalizado, pánico, agorafobia, estrés agudo y/o trastorno de estrés postraumático. En otra realización, el síntoma depresivo está asociado con depresión crónica o recurrente.

En otro aspecto, el presente documento divulga un método para tratar una enfermedad o afección asociada con el grupo que consiste en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogodependencia en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V) tal como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la drogodependencia se selecciona entre adicción a heroína, cocaína, nicotina, anfetaminas y alcohol.

En un aspecto más, el presente documento divulga un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto alterando una respuesta mediada por un receptor opioide que comprende poner en contacto con el receptor opioide una cantidad eficaz del compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) o (V) tal como se ha definido anteriormente.

En realizaciones preferidas de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano.

Definiciones

- El término "tratar", "tratado", "tratando" o "tratamiento" incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por la patología, trastorno o enfermedad que se está tratando. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende poner en contacto con el receptor opioide una cantidad eficaz de un agonista del receptor opioide μ , tal como un compuesto de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), (IIa), (III) o (IV), (IVa) o (V).
- El término "sujeto" pretende ser un mamífero. Los ejemplos de sujetos incluyen seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que sufre un síntoma depresivo, dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia o drogodependencia.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "ensayo de unión a GTPyS" se refiere al ensayo de unión a GTPyS descrito en el Ejemplo B1 del presente documento. Este ensayo de unión a GTPyS se realiza en condiciones tales que el valor de Emáx observado para la buprenorfina (CAS n.º 52485-79-7) en este ensayo es de al menos 50 % en comparación con el valor inicial.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "Emáx" se refiere al efecto máximo observado de un compuesto. En ciertas realizaciones, el Emáx es el aumento porcentual máximo de la unión de [35S]GTPyS que induce un agonista en relación con la unión basal de [35S]GTPyS en ausencia de cualquier fármaco.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "CE50" se refiere a la concentración de un compuesto necesaria para conseguir un efecto que sea el 50 % del Emáx.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "modelo de placa caliente para roedores" se refiere al ensayo de dolor térmico descrito en el Ejemplo B2 del presente documento.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "bajo riesgo de dependencia a opioides, adicción a opioides y o síntomas de síndrome de abstinencia por opioides" se refiere a una baja "responsabilidad de abuso". Los fármacos con "responsabilidad de abuso" son aquellos asociados con dependencia física y/o psicológica en seres humanos o con probabilidad de desvío de la función médica pretendida a uso recreacional. Existe una diversidad de modelos animales que se pueden usar para evaluar la responsabilidad de abuso de los fármacos. En general, estos modelos usan fármacos de comparación con alto potencial de abuso conocido. Para la clase de compuestos opioides, el fármaco de comparación más conocido es la morfina. La morfina ha demostrado clínicamente tener un alto potencial de abuso. La morfina produce una dependencia "alta a fármaco", cuando se administra el fármaco de manera repetida y síndrome de abstinencia cuando se interrumpe de manera brusca el uso del fármaco. Cada una de estas características se puede evaluar en modelos animales para un fármaco experimental dado para determinar su riesgo relativo en comparación con la morfina. Por ejemplo, el flujo de salida de la dopamina en el núcleo accumbens se puede evaluar como un predictor del nivel de euforia posterior a la administración del fármaco. Una reducción en el aumento máximo posible observado en el flujo de salida de dopamina estaría correlacionada con un grado significativamente menor de euforia y una reducción en la responsabilidad de abuso asociada con el gusto por las drogas. De manera análoga, el potencial de dependencia y síndrome de abstinencia se pueden determinar en modelos animales estándar en los que el fármaco se administra de 1 a 3 veces al día o mediante infusión continua durante 5 a 14 días, seguido de abstinencia brusca. Para opioides adictivos, el cese brusco de la administración del fármaco provocará abstinencia caracterizada por rasgos tales como pérdida de peso asociada con micción y defecación excesivas, comportamiento tembloroso aumentado, actividad de "salto" aumentada y temperatura corporal reducida. Estas son mediciones cuantitativas que pueden usarse para evaluar el riesgo relativo de dependencia en comparación con la morfina. La capacidad de un fármaco para inducir abstinencia en pacientes dependientes de opioides conducirá también a una responsabilidad por abuso reducida asociada con la desviación del fármaco. Esta característica se puede evaluar directamente en animales haciéndolos dependientes a la morfina u otro agonista opioide y precipitando después la abstinencia por la administración del fármaco. En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento tienen una menor responsabilidad por abuso (por ejemplo, un menor riesgo de dependencia a opioides, adicción a opioides y o síntomas de abstinencia por opioides) que la buprenorfina.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarburo ramificado o sin ramificar, completamente saturado. Preferentemente el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, de 1 a 6 carbonos, de 1 a 4 carbonos o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Además, la expresión "alquilo C_x-C_y", en donde x es 1-5 e y es 2-10, indica un grupo alquilo particular (de cadena lineal o ramificada) de un intervalo de carbonos particular. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁-C₄ incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, *terc*-butilo e isobutilo.
- El término "alqueno", solo o en combinación se refiere a un resto hidrocarburo de cadena lineal, cíclico o ramificado

que comprende al menos un enlace olefínico y el número indicado de átomos de carbono. Los grupos alqueno preferidos tienen hasta 8, preferentemente hasta 6, preferidos en particular hasta 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alqueno son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" o "carbocíclico" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados, de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 9 o de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarburo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, bicio[2.1.1]hexilo, bicio[2.2.1]heptilo, bicio[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbicio[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbicio[3.1.1]heptilo, bicio[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

15 "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-R^I-OR^{II}$ en donde R^I es un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente y OR^{II} es un grupo alcoxi tal como se define a continuación.

"Alcoxi" se refiere a aquellos grupos alquilo, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, unidos al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Se prefieren los grupos alcoxi con de 1 a 8 átomos de carbono. La porción alquilo de un alcoxi puede ser lineal, cíclica o ramificada o una combinación de las mismas. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopentiloxi y similares. Un grupo alcoxi se puede representar también mediante la fórmula siguiente: $-OR^I$, en donde R^I es la "porción alquilo" de un grupo alcoxi.

25 El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula $-R^{III}-OH$, en donde R^{III} es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "arilo" incluye sistemas de anillo hidrocarburo aromáticos, monocíclicos o multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, que constan solamente de hidrógeno y carbono y que contienen de seis a diecinueve átomos de carbono o de seis a diez átomos de carbono, donde los sistemas de anillo pueden estar parcialmente saturados. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, tolilo, xililo, antrilo, naftilo y fenantrilo. Los grupos arilo también puede estar condensados o puenteados con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina).

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen pero sin limitación: acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la definición de heterociclo siguiente, "heteroarilo" también se entiende que incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente.

45 El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado, de cinco miembros a diez miembros, que contiene al menos un heteroátomo tal como O, S o N. Los ejemplos más frecuentes son piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o pirazinilo. La unión de un sustituyente heterocíclico puede tener lugar mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

50 Además, los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclo descritos anteriormente pueden estar "sin sustituir" o "sustituídos". El término "sustituído" pretende describir restos que tienen sustituyentes que sustituyen un hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo C, O o N, de una molécula. Dichos sustituyentes pueden incluir independientemente, por ejemplo, uno o más de los siguientes: alquilo lineal o ramificado (preferentemente C_1-C_5), cicloalquilo (preferentemente C_3-C_8), alcoxi (preferentemente C_1-C_6), tioalquilo (preferentemente C_1-C_6), alqueno (preferentemente C_2-C_6), alquino (preferentemente C_2-C_6), heterocíclico, carbocíclico, arilo (por ejemplo, fenilo), ariloxi (por ejemplo, fenoxi), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, feniloxialquilo), arilacetamidoilo, alquilarilo, heteroarilquilo, alquilcarbonilo u otro tal como grupo acilo, heteroarilcarbonilo o grupo heteroarilo, $(CR''')_{0-3}NR''$ (por ejemplo, $-NH_2$), $(CR''')_{0-3}CN$ (por ejemplo, $-CN$), $-NO_2$, halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$), $(CR''')_{0-3}C(halógeno)_3$ (por ejemplo, $-CF_3$), $(CR''')_{0-3}CH(halógeno)_2$, $(CR''')_{0-3}CH_2(halógeno)$, $(CR''')_{0-3}CONR''$, $(CR''')_{0-3}(CNH)NR''$, $(CR''')_{0-3}S(O)_{1-2}NR''$, $(CR''')_{0-3}CHO$, $(CR''')_{0-3}O(CR''')_{0-3}H$, $(CR''')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (por ejemplo, $-SO_3H$, $-OSO_3H$), $(CR''')_{0-3}O(CR''')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-OCH_3$), $(CR''')_{0-3}S(CR''')_{0-3}H$ (por ejemplo, $-SH$ y $-SCH_3$), $(CR''')_{0-3}OH$ (por ejemplo, $-OH$), $(CR''')_{0-3}COR'$, $(CR''')_{0-3}$ (fenilo sustituido o sin sustituir), $(CR''')_{0-3}$ (cicloalquilo C_3-C_8), $(CR''')_{0-3}CO_2R'$ (por ejemplo, $-CO_2H$), o grupo $(CR''')_{0-3}OR'$ o la cadena lateral de cualquier aminoácido de origen natural; en donde cada uno de R' y R'' es independientemente hidrógeno, un alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , alquino C_2-C_5 o grupo arilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un radical orgánico unido a un carbonilo.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto ácido o básico existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, sup. 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

La descripción de la divulgación del presente documento debe interpretarse en congruencia con las leyes y principios del enlace químico. Por ejemplo, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier localización dada. Además, debe entenderse que las definiciones de las variables (es decir, los "grupos R"), así como las ubicaciones de enlace de las fórmulas genéricas de la invención (por ejemplo, las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II, IIa, III, IV, IVa o V), serán consecuentes con las leyes del enlace químico conocidas en la técnica. También debe entenderse que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán también enlaces entre átomos adyacentes y/o hidrógenos según se necesite para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se añaden enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales para cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos-seis enlaces.

Los compuestos de esta invención pueden incluir átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, debe entenderse que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereómeros o racematos) están incluidos dentro del alcance de esta invención. Dichos isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y restos analizados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden obtener mediante estrategias de síntesis reconocidas en la técnica.

Se apreciará también que los sustituyentes de algunos de los compuestos de esta invención incluyen estructuras cíclicas isoméricas. Debe entenderse por consiguiente que los isómeros constitucionales de sustituyentes particulares están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, el término "tetrazol" incluye tetrazol, 2H-tetrazol, 3H-tetrazol, 4H-tetrazol y 5H-tetrazol.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para tratar un síntoma depresivo, por ejemplo estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga o depresión posparto o combinaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención son adecuados también como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para tratar dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y/o drogodependencia. La composición farmacéutica en diversas realizaciones tiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del presente agente activo junto con otros excipientes, vehículos, cargas, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente aceptable" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar la enfermedad o afección correspondiente, por ejemplo tratar un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita o tratar en un sujeto que lo necesita una enfermedad o afección asociada con dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia o drogodependencia o combinaciones de los mismos. En un ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención es la cantidad suficiente para alterar una respuesta de un receptor opioide en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto habitual en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y hacer la determinación con respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación excesiva.

El régimen de administración puede influir en lo que constituye una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se puede administrar un compuesto de la invención al sujeto tanto antes de como después del inicio de una enfermedad o afección proporcionada en el presente documento. Además, se pueden administrar varias dosis divididas, así como

5 dosis espaciadas diaria o secuencialmente o la dosis se puede infundir de manera continua o puede ser una inyección de bolo. Además, las dosificaciones del compuesto o compuestos de la invención se pueden aumentar o disminuir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

En una realización no limitante, la oración "cantidad farmacéuticamente aceptable" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente,

10 (1) aliviar, inhibe, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad mediada por un receptor opioide o (2) alterar una respuesta de un receptor opioide. En otra realización no limitante, la oración "cantidad farmacéuticamente aceptable" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para al menos parcialmente aliviar, inhibe, prevenir y/o mejorar un síntoma

15 depresivo, tal como estado de ánimo depresivo, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga y/o depresión posparto. En otra realización no limitante más, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, al menos parcialmente alivia, inhibe, previene y/o mejora una enfermedad o afección asociada con el grupo que consiste en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y/o drogodependencia.

La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad o el compuesto orgánico particular. Por ejemplo, la elección del compuesto orgánico puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz". Un experto habitual en la técnica podría estudiar los factores mencionados

25 anteriormente y hacer la determinación con respecto a la cantidad aceptable del compuesto orgánico sin experimentación indebida.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de patologías, trastornos o enfermedades tal como se describen en el presente documento o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el

30 tratamiento de estas enfermedades.

La expresión "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, estos se pueden dar *per se* o como una composición

35 farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 a 99,5 % (más preferentemente, del 0,5 al 90 %) de ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para la administración de compuestos de la presente invención a mamíferos. Los vehículos incluyen carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicados en portar o transportar el agente objeto de un órgano o parte del organismo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros

40 ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: 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 de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio;

50 ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes

55 aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

Algunos ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

60

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosis unitarias y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la

65

técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma monodosis será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite o como un elixir o jarabe o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de colutorios y similares, que contienen cada uno una cantidad determinada de un compuesto de la presente invención en forma de un principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de disolución, tales como parafina; acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcillas de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos compactos se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberan el o los principios activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte usado 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, aceites (en particular, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón, o propulsor que se pueda requerir.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención junto con una o más soluciones acuosas o no acuosas, estériles, isotónicas, farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, 10 tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y 15 similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

20 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma inyectable del fármaco se puede llevar 25 a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende por 30 tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como poliactido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a 35 polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los 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 el tejido corporal.

40 Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica o por vía rectal. Por supuesto, se administran en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, *etc.*, administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o ungüento y rectal 45 mediante supositorios. Se prefieren la administración oral y/o administración IV.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en el presente documento se refieren a modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, habitualmente 50 mediante inyección e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica", tal como se usan en el presente documento, significan la administración de un 55 compuesto, fármaco u otro material distinto directamente en el sistema nervioso central, tal como este entra en el sistema del paciente y, por lo tanto, se somete al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier vía de 60 administración adecuada, incluyendo por vía oral, por vía nasal, tal como, por ejemplo, un nebulizador, por vía rectal, por vía intravaginal, por vía parenteral, por vía intracisternal y por vía tópica, en forma de polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y por vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se 65 pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los

expertos en la materia.

Los niveles reales de dosificación de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particular, sin que sean tóxicos para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg al día y aún más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg por kg al día. Una cantidad eficaz es aquella cantidad que trata un trastorno asociado a proteína cinasa.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar en forma de dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre en solitario, es preferible administrar el compuesto en forma de una composición farmacéutica.

Ejemplificación de la invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología e inmunología, que están dentro de las habilidades de la técnica.

Parte A. Procedimientos sintéticos

Los procedimientos de síntesis para la preparación de los compuestos de la invención están fácilmente disponibles para el experto habitual en la técnica. Por ejemplo,

la patente de Estados Unidos 7.262.298 y la publicación PCT WO2012/088494 ilustran los métodos de síntesis para los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic), que son análogos de morfano;

la patente de Estados Unidos 8.252.929 proporciona métodos de síntesis para los compuestos de las fórmulas (II) y (IIa), que son análogos de morfano;

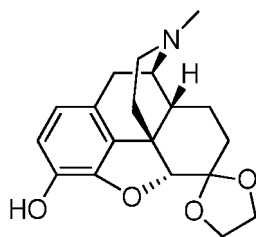
la patente de Estados Unidos 8.026.252 proporciona métodos de síntesis para los compuestos de fórmula (III), que son análogos de morfano y morfano con grandes sustituyentes unidos al fenilo;

Neumeyer *et al.* (Journal of Med. Chem. 2012, p 3878) muestran métodos de síntesis a modo de ejemplo para los compuestos de las fórmulas (IV) y (Iva), que son análogos de morfano y pueden tener un grupo de sustitución -NH-CH₂-fenilo en el fenilo y

la patente de Estados Unidos 8.252.929 proporciona métodos de síntesis para los compuestos de fórmula (V), que son análogos de morfina.

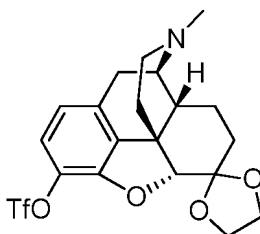
Procedimiento general para sintetizar un compuesto con núcleo de NH

Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ol



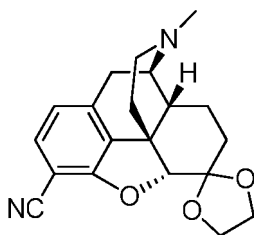
A hidromorfona HCl (15,0 g, 46,7 mmol) se le añadió etilenglicol (80 ml) y ácido metanosulfónico (10 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/NH₃(ac.) (~350 ml). El producto se extrajo con diclorometano y se secó sobre MgSO₄ antes de concentrar a presión reducida para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ol (19 g, 99,9 % LCMS); [M+H]⁺ 330,5. Este se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

- 10 Síntesis de trifluorometanosulfonato de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ilo



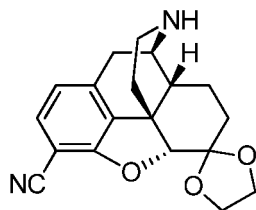
- 15 A una mezcla de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ol (21,54 g, 46,73 mmol) y trietilamina (20 ml, 140,2 mmol) en diclorometano (600 ml) se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (17,53 g, 49,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en hexano al 20 % en acetato de etilo (1 l) y se lavó con agua (x 5). La fase orgánica se secó (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio trifluorometanosulfonato de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ilo (20,77 g, 96 % de pureza LCMS); [M+H]⁺ 462,1.

- 25 Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo



- 30 A una solución de trifluorometanosulfonato de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-ilo (20,77 g, 45,0 mmol) en dimetilformamida desgasificada (400 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,21 g, 4,50 mmol). Después de calentar a 40 °C, se añadió cianuro de cinc (3,18 g, 27,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se diluyó otra vez con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 500 ml). La fase acuosa se basificó con solución de hidrogenocarbonato sódico y se volvió a extraer con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice (diclorometano al 100 % a NH₃ al 5 %/metanol en diclorometano) dio (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo (10,0 g, 91 % de pureza LCMS, 63 % rendimiento en tres etapas); [M+H]⁺ 339,1.

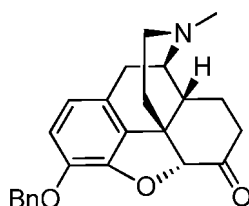
- 40 Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo



A una suspensión de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-metil-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo (5,0 g, 17,8 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (5,4 ml, 27,5 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 horas hasta que se consumió el material de partida. A la reacción se le añadió dimedona (5,8 g, 41,4 mmol) y metanol (1,75 ml, 54,8 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en HCl_(ac.) 0,5 M (50 ml). La fase acuosa se lavó con éter dietílico: acetato de etilo (3:1). La fase orgánica se extrajo de nuevo con HCl_(ac.) 0,5 M y las fases ácidas se combinaron antes de basificar con NaOH 2 M hasta pH 9. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera (x 3) antes de secar sobre MgSO₄ y concentrar a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 5 % en diclorometano a NH₃ al 5 %/metanol en diclorometano) para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (3,90 g, 95 % de pureza LCMS, 81 % de rendimiento); [M+H]⁺ 325,1.

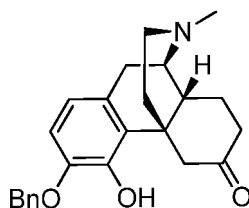
Procedimiento General para sintetizar un compuesto con núcleo desoxigenado

Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-9-(benciloxi)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona



A hidromorfona HCl (50,0 g, 155,3 mmol) en dimetilformamida (500 ml) se le añadió hidruro sódico (14,30 g, 357,4 mmol) en porciones con refrigeración. La adición se llevó a cabo durante 25 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de la adición de cloruro de bencilo (17,88 ml, 357,4 mmol) durante 10 minutos con refrigeración. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 40 horas. La reacción no se completó por lo que se añadió más cloruro de bencilo (1,79 ml, 15,5 mmol). Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con agua (60 ml), se acidificó con HCl acuoso (2 M, 800 ml) y se lavó con acetato de etilo/éter dietílico (3:1) (2 x 800 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso (2 M, 800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua/salmuera (1:1) (2 x 800 ml) y se secaron sobre MgSO₄ antes de concentrar a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua/salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄ antes de concentrar a presión reducida para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-9-(benciloxi)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (47,9 g, 95 % puro por RMN, 82 % de rendimiento); [M+H]⁺ 376,2. Este se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

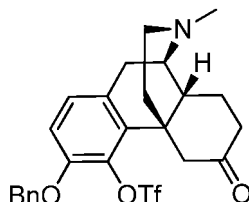
Síntesis de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-4-hidroxi-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9.4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona



A (4R,4aR,7aR,12bS)-9-(benciloxi)-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (58,32 g, 0,16 mol) en etanol (1,55 l) se le añadió cloruro de amonio (124,65 g, 2,33 mol) y polvo de cinc (101,59 g, 1,55 mol). La reacción se calentó a reflujo y se controló mediante TLC. Una vez completa, la reacción se dejó enfriar y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se lavó a fondo con etanol (1 l) y metanol (1 l). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y amoniaco acuoso (~15 %, 1 l) antes de extraer el producto con diclorometano (3 x 700 ml). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con

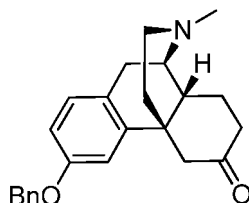
salmuera y se secaron sobre MgSO_4 antes de concentrarlas a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 10 %, Et_3N al 5 % en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-4-hidroxi-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (50,4 g, 74,3 % de pureza LCMS, 64 % de rendimiento); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,2.

Síntesis de trifluorometanosulfonato de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo



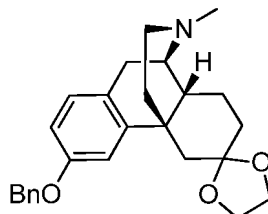
A una solución de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-4-hidroxi-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (28,2 g, 74,7 mmol) en tetrahidrofurano en atmósfera de argón a 0 °C se le añadió hidruro sódico (4,48 g, 112,1 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (40,03 g, 112,1 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con IPA seguido de agua. La solución se diluyó con acetato de etilo/heptanos (1:1) y se añadió amoníaco acuoso (30 %, 400 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con amoníaco acuoso (15 %) dos veces antes de lavarla con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 2,5 - 10 %/diclorometano para dar trifluorometanosulfonato de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo (31,6 g, 81 % de pureza LCMS, 67 % de rendimiento); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,2.

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona



A una solución de trifluorometanosulfonato de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo (31,9 g, 62,6 mmol) en dimetilformamida desgasificada (320 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,405 g, 6,6 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (2,58 g, 6,3 mmol) y trietilsilano (100 ml, 626,0 mmol). La reacción se calentó a 86 °C en atmósfera de argón durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 2 M y se extrajo con éter dietílico: acetato de etilo (1 : 1). La fase orgánica se lavó con HCl 2 M. Las fases ácidas se combinaron y se lavaron con éter dietílico: acetato de etilo (1 : 1) (x 3). La fase acuosa se basificó con NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica se lavó con agua (x 3) y después salmuera antes de secarla sobre MgSO_4 y concentrarla a presión reducida para dar (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (20,2 g, 85 % de pureza LCMS); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,3. Este se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

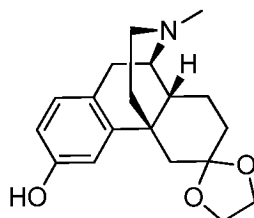
Síntesis de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolano]



A una suspensión de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (20,2 g, 55,9 mmol) en etilenglicol (280 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (14,5 ml, 223,5 mmol). La reacción entró en solución y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vertió en amoníaco acuoso/hielo y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con

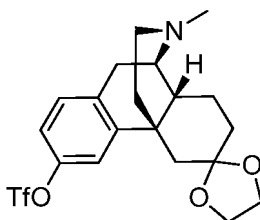
agua/salmuera (x 3) y se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolano] (18,6 g, 84 % de pureza UPLC); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406,3. Este se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

5 Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol



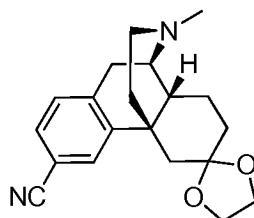
- 10 A una solución de (4bS,8aR,9R)-3-(benciloxi)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolano] (21,8 g, 53,8 mmol) en etanol (545 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (2,2 g, 0,1 eq. en peso) y la reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol (16,9 g, 73% puro LCMS); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,2. Este se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

Síntesis de trifluorometanosulfonato (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo



- 20 A una mezcla de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol (16,95 g, 53,7 mmol) y trietilamina (22,5 ml, 161,2 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (19,77 g, 55,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con amoníaco acuoso/agua (1:1 x 3) antes de lavar con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 0 - 10 % en diclorometano para dar trifluorometanosulfonato de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo (18,7 g, 76,8 % de pureza LCMS, 57,7 % en 4 etapas); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448,2.

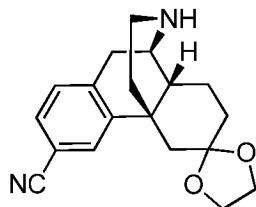
Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo



- 35 A una solución de trifluorometanosulfonato de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo (18,7 g, 41,8 mmol) en dimetilformamida desgasificada (250 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,83 g, 4,2 mmol). Después de calentar a 40 °C, se añadió cianuro de cinc (2,94 g, 25,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 24 horas. La reacción no se completó por lo que se enfrió a temperatura ambiente y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,83 g, 4,2 mmol) y la reacción se calentó a 135 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con solución de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. Las fases se separaron y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua/salmuera (x 3), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La

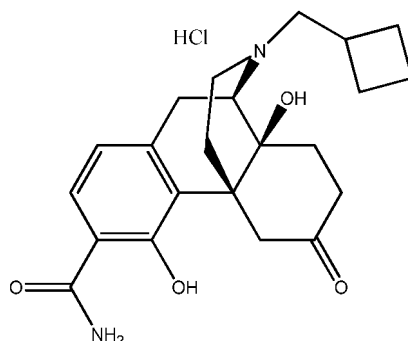
purificación por cromatografía sobre sílice (diclorometano al 100 % a NH₃ al 5 %/metanol en diclorometano) dio (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (8,26 g, 89 % de pureza LCMS). [M+H]⁺ 325,2.

- 5 Síntesis de (4bS,8aR,9R)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo



- 10 A una suspensión de (4bS,8aR,9R)-11-metil-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (8,26 g, 25,5 mmol) en dimetilformamida (65 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (9,32 ml, 47,4 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 4 horas hasta que se consumió el material de partida. A la reacción se le añadió dimedona (9,99 g, 71,3 mmol) y metanol (3,1 ml, 94,2 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en HCl_(ac.) 0,5 M (250 ml) y se lavó con éter dietílico: acetato de etilo (3:1). La fase orgánica se extrajo de nuevo con HCl_(ac.) 0,5 M (250 ml) y las fases ácidas se combinaron antes de basificar con NaOH 2 M hasta pH 9. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera (x 3) antes de secar sobre MgSO₄ y concentrar a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (diclorometano al 100 % a NH₃ al 10 %/metanol en diclorometano) para dar (4bS,8aR,9R)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (5,95 g, 42 % de rendimiento en dos etapas, 92 % puro LCMS); [M+H]⁺ 311,2.

A1. Procedimiento experimental para el compuesto A y una sal clorhidrato del mismo (proporcionado con fines de referencia)):

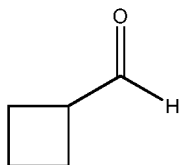


Fórmula química: C₂₂H₂₉ClN₂O₄

Masa exacta: 420,18

Peso molecular: 420,93

2-ciclobutanocarbaldehído



Fórmula química: C₅H₈O

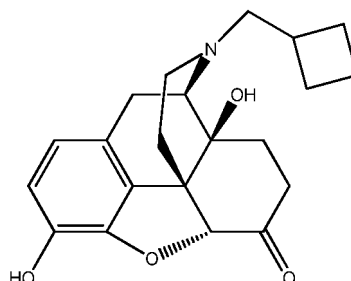
Masa exacta: 84,06

Peso molecular: 84,12

- 40 A una mezcla de clorocromato de piridinio (41,3 g, 191,6 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió ciclobutanometanol (7,5 g, 87,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas, después se filtró a través de un lecho

de sílice y se aclaró con más diclorometano (300 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2-ciclobutil-carbaldehído (10,0 g, contiene residual diclorometano) que se usó sin más purificación.

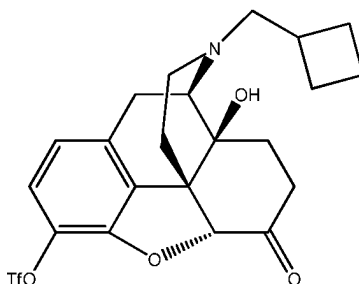
(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a,9-dihidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona



Fórmula química: $C_{21}H_{25}NO_4$
Masa exacta: 355,18
Peso molecular: 355,43

Una mezcla de noroximorfona (8,8 g, 30,6 mmol) en metanol (250 ml) se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió 2-ciclobutanocarbaldehído (7,7 g, 91,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. En un matraz separado se añadió lentamente ácido fórmico (14,0 g, 306 mmol) a una solución de trietilamina (12,4 g, 123 mmol) en metanol (40 ml). La solución de ácido fórmico se agitó durante 5 minutos antes de añadirla a la solución que contenía noroximorfona junto con dicloro(p-cimeno)rutenio (II) dímero (53 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas más. La reacción se concentró a presión reducida, después se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo, después las capas orgánicas se combinaron y se secaron ($MgSO_4$). La filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida dio (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a,9-dihidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (10,2 g, 94 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 356,2.

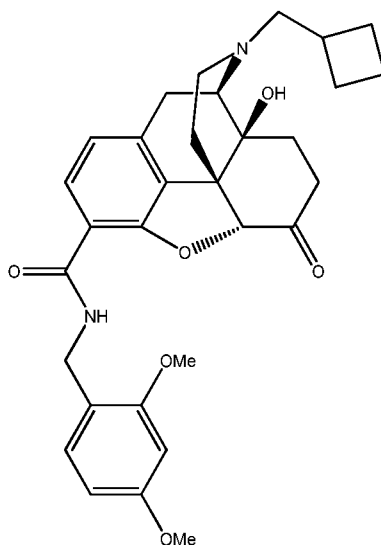
Trifluorometanosulfonato de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo



Fórmula química: $C_{22}H_{24}F_3NO_6S$
Masa exacta: 487,13
Peso molecular: 487,49

A una solución de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a,9-dihidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ona (10,2 g, 28,7 mmol) y trietilamina (12,2 ml, 88,3 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (11,0 g, 30,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre hexano al 20 % en acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se lavó dos veces más con agua y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio trifluorometanosulfonato de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo (14,3 g, 100 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 488,1.

(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida

Fórmula química: $C_{31}H_{36}N_2O_6$

Masa exacta: 532,26

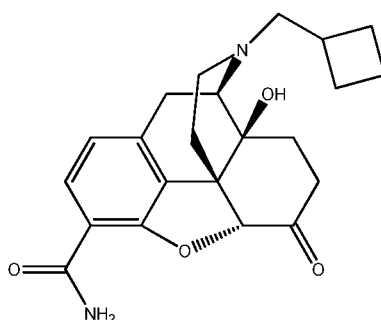
Peso molecular: 532,63

5

A una solución de trifluorometanosulfonato de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-ilo (14,3 g, 29,3 mmol) en dimetilsulfóxido desgasificado (185 ml), se le añadió N-hidroxisuccinimida (6,8 g, 58,7 mmol), acetato de paladio (0,66 g, 2,93 mmol), trietilamina (8,2 ml, 58,7 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (1,7 g, 2,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó con monóxido de carbono (1 atm) a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (4,9 g, 29,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de repartirla entre agua (2 l) y acetato de etilo (1 l). La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para dar (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (14,4 g, 55 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 533,3.

(4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida

20

Fórmula química: $C_{22}H_{26}N_2O_4$

Masa exacta: 382,19

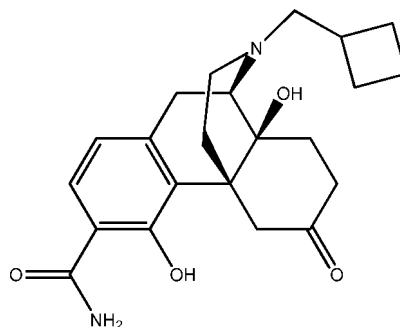
Peso molecular: 382,45

25

Una mezcla de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (14,4 g, 27,0 mmol) en ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El ácido trifluoroacético se eliminó a presión reducida y el residuo se inactivó con 300 ml de hidróxido de amonio (6 %). El producto se extrajo dos veces en diclorometano (300 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (9,0 g, 87 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 383,2.

35

(4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-

carboxamida (Compuesto A)

5

Fórmula química: $C_{22}H_{28}N_2O_4$

Masa exacta: 384,20

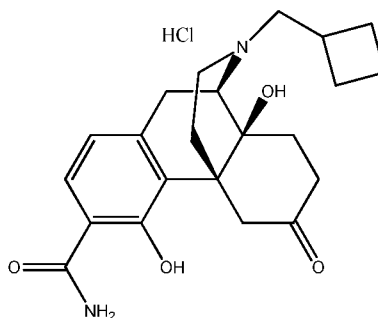
Peso molecular: 384,47

10 A una mezcla de (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (4,5 g, 11,8 mmol) y polvo de cinc (29,0 g, 444 mmol) en ácido acético (135 ml) se le añadió HCl conc. (25,5 ml). La mezcla se calentó a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en solución de hielo/hidróxido de amonio (1 l, 28 %). El producto se extrajo en diclorometano (1 l) y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 7,5 %/amoníaco en DCM) seguido de recristalización en metanol para dar (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,1 g, 46 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 385,2.

15

Clorhidrato de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

20

Fórmula química: $C_{22}H_{27}ClN_2O_4$

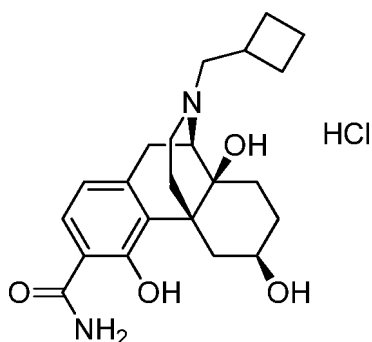
Masa exacta: 420,18

Peso molecular: 420,93

25

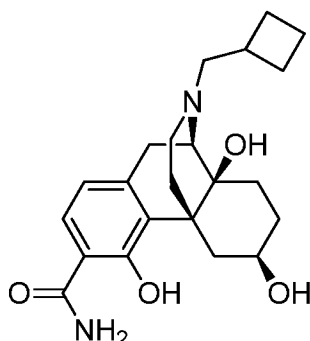
30 A una solución de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,1 g, 5,46 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió HCl 2 N/éter (6 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se secó (55 °C) dando clorhidrato de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,25 g, 98 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 385,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,29 (s a, 3H + H₂O), 3,15-2,91 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 3H), 2,40-2,10 (m, 2H), 2,12-1,55 (m, 10H).

35 A2. Procedimiento experimental para el compuesto D y una sal clorhidrato del mismo (proporcionado con fines de referencia)



Fórmula química: $C_{22}H_{31}ClN_2O_4$ Masa exacta: 422,20 Peso molecular: 422,95

- 5 (4bR,6R,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (Compuesto D)

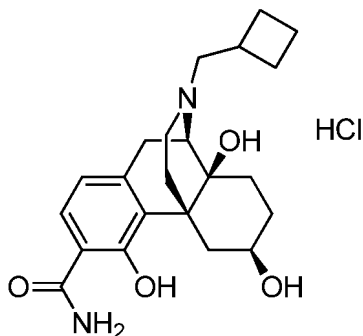


10

Fórmula química: $C_{22}H_{30}N_2O_4$
Masa exacta: 386,22
Peso molecular: 386,48

- 15 Una solución de ácido formamidinasulfínico (1,12 g, 10,4 mmol, 4,00 equiv.) en hidróxido sódico acuoso 0,5 M (20 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución en agitación de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano) fenantren-3-carboxamida (1,00 g, 2,60 mmol, 1,00 equiv.) en $NaOH_{(ac.)}$ 0,5 N (30 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de argón durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con agua (2 x 10 ml) y éter dietílico (2 x 20 ml). El sólido se volvió a cristalizar en metanol y después se secó a 50 °C al vacío durante 3 horas para proporcionar (4bR,6R,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida en forma de cristales incoloros (400 mg, 40 % de rendimiento); LC/MS $(M+H)^+ = 387,26$.

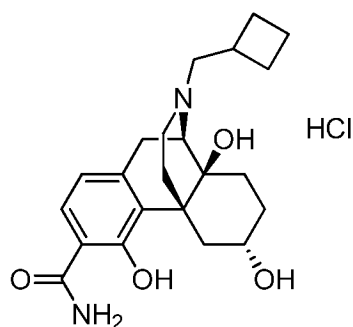
- 25 Clorhidrato de (4bR,6R,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida



Fórmula química: $C_{22}H_{31}ClN_2O_4$
Masa exacta: 422,20
Peso molecular: 422,95

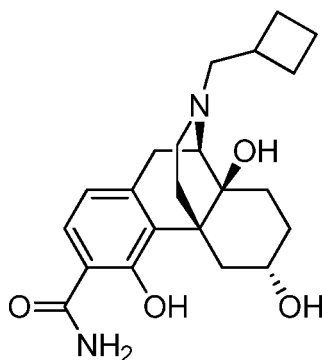
Una solución de ácido clorhídrico (0,40 ml, 2,0 M en éter dietílico) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución en agitación de (4bR,6R,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (400 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv.) en acetato de etilo (4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El sólido se secó a 50 °C al vacío durante 1 hora y después se liofilizó para dar clorhidrato de (4bR,6R,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida en forma de un sólido incoloro (379 mg, 87 %); LC/MS (M+H)⁺ = 387,26. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 614-181-1_1H-1.jdf): 14,43 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,31-3,08 (m, 6H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,40-2,23 (m, 1H), 2,17-1,91 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,67-1,31 (m, 6H).

A3. Procedimiento experimental para el compuesto C y la sal clorhidrato del mismo (proporcionado con fines de referencia):



Fórmula química: C₂₂H₃₁ClN₂O₄
Masa exacta: 422,20
Peso molecular: 422,95

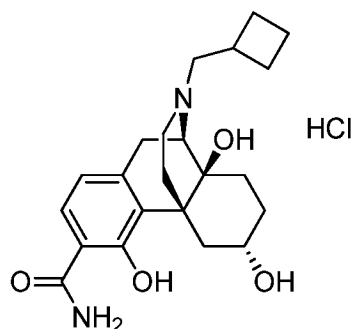
(4bR,6S,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (Compuesto C)



Fórmula química: C₂₂H₃₀N₂O₄
Masa exacta: 386,22
Peso molecular: 386,48

Una solución de K-selectride (7,80 ml, 7,80 mmol, 3,00 equiv., 1,0 M en tetrahidrofurano) se añadió gota a gota durante 15 minutos a una solución en agitación de (4bR,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,8a-dihidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (1,00 g, 2,60 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 2 horas y después se añadieron cuidadosamente agua (20 ml) y metanol (50 ml) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se neutralizó a pH 7 mediante la adición de HCl_(ac.) 2 N. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo sólido se volvió a cristalizar en metanol. El sólido se lavó con metanol (4 ml) y éter dietílico (2 x 10 ml) y después se secó a 50 °C al vacío durante 3 horas para proporcionar (4bR,6S,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida en forma de cristales incoloros (750 mg, 74 %); LC/MS (M+H)⁺ = 387,3.

Clorhidrato de (4bR,6S,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

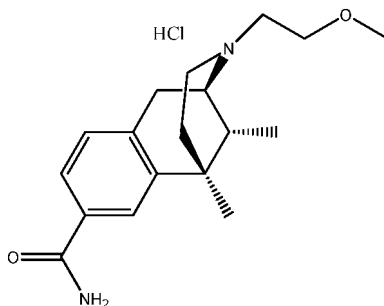


Fórmula química: $C_{22}H_{31}ClN_2O_4$
 Masa exacta: 422,20
 Peso molecular: 422,95

5

Una solución de ácido clorhídrico (0,75 ml, 2,0 M en éter dietílico) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución en agitación de (4bR,6S,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano) fenantren-3-carboxamida (750 mg, 1,94 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml), se secó a 50 °C al vacío durante 1 hora, después se liofilizó para proporcionar clorhidrato de (4bR,6S,8aS,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6,8a-trihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida en forma de un sólido incoloro (695 mg, 85 % de rendimiento); LC/MS (M+H)⁺ = 387,3. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 14,26 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,29-3,08 (m, 4H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,14-1,70 (m, 9H), 1,68-1,49 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 2H).

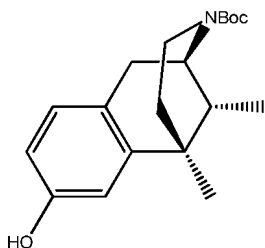
A4. Procedimiento experimental para (proporcionado con fines de referencia):



Fórmula química: $C_{18}H_{27}ClN_2O_2$
 Masa exacta: 338,18
 Peso molecular: 338,87

25

8-hidroxi-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-terc-butilo



Fórmula química: $C_{19}H_{27}NO_3$
 Masa exacta: 317,20
 Peso molecular: 317,42

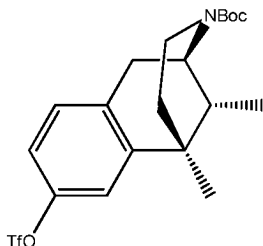
30

35

Una mezcla de (-)-normetazocina (5,0 g, 23,0 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (7,53 g, 34,5 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (5,80 g, 69,0 mmol), en diclorometano (170 ml), tetrahidrofurano (170 ml), metanol (85

ml) y agua (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio un aceite que se disolvió en alcoholes metilados industriales (250 ml) y se agitó con imidazol (3,0 g, 44,1 mmol) durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (250 ml) y $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 0,5 N (250 ml). La fase orgánica se lavó con más ácido (250 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (MgSO_4). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio 8-hidroxi-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (3,9 g, 53 % de rendimiento); LC/MS($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 318,5.

10 6,11-dimetil-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo

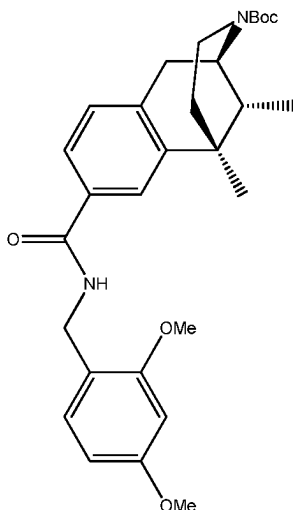


15 Fórmula química: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FNO}_5\text{S}$
Masa exacta: 449,15
Peso molecular: 449,48

20 A una solución de 8-hidroxi-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (3,9 g, 12,3 mmol) y trietilamina (5,1 ml, 36,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (4,61 g, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre hexano al 20 % en acetato de etilo (500 ml) y agua (400 ml). La capa orgánica se lavó cuatro veces más con agua y se secó (MgSO_4). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio 6,11-dimetil-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (5,32 g, 96 % de rendimiento); LC/MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 450,4.

25 8-((2,4-dimetoabencil)carbamoil)-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo

30

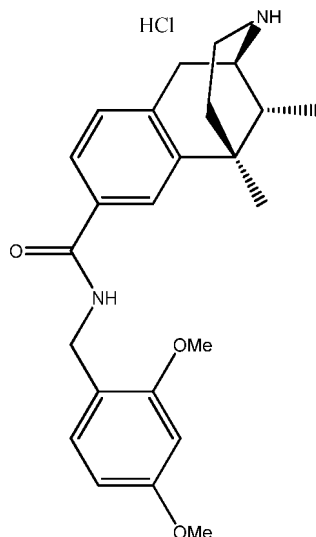


35 Fórmula química: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$
Masa exacta: 494,28
Peso molecular: 494,62

40 A una solución de 6,11-dimetil-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (5,32 g, 11,8 mmol) en dimetil sulfona desgasificada (50 ml), se le añadió N-hidroxisuccinimida (2,73 g, 23,7 mmol), acetato de paladio (265 mg, 1,18 mmol), trietilamina (3,3 ml, 23,7 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (683 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó con monóxido de

carbono (1 atm) a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (2,17 mg, 13,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se filtró a través de celite. La solución orgánica se lavó dos veces con agua (800 ml) y salmuera (300 ml) y se secó (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio material en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (EtOAc(1):heptanos(1)) para dar 8-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (4,0 g, 68 % de rendimiento); LC/MS(M+H)⁺ = 495,3.

Clorhidrato de (2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida



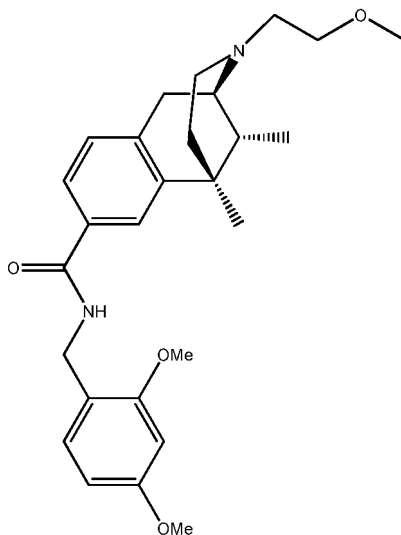
Fórmula química: C₂₄H₃₁ClN₂O₃

Masa exacta: 430,20

Peso molecular: 430,97

Una mezcla de 8-((2,4-dimetoxibencil)carbamoil)-6,11-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-3(4H)-carboxilato de (2R,6R,11R)-*terc*-butilo (4,00 g, 8,09 mmol) en HCl 4 N/dioxano se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mayoría del disolvente se decantó y el residuo se lavó con éter dietílico (500 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida dando clorhidrato de (2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (3,35 g, 96 % de rendimiento); LC/MS (M+H)⁺ = 395,5.

(2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida



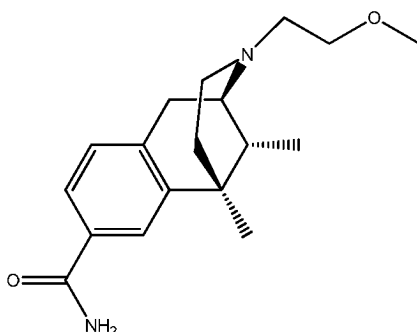
Fórmula química: $C_{27}H_{36}N_2O_4$

Masa exacta: 452,27

Peso molecular: 452,59

- 5 Una mezcla de clorhidrato de (2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (400 mg, 0,93 mmol), carbonato potásico (385 mg, 2,78 mmol) y bromoetil metil éter (142 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. Se añadió más bromoetil metil éter (70 mg, 0,50 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 24 horas. Se dejó que la mezcla de reacción regresara a la temperatura ambiente antes de repartirla entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio (2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (360 mg, 86 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 453,2.

15 (2R,6R,11R)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida

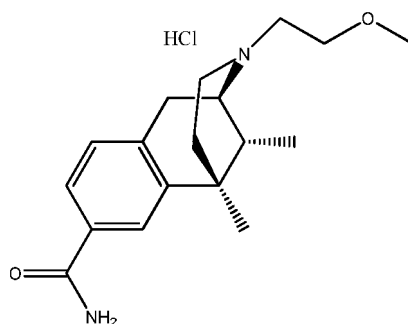
Fórmula química: $C_{18}H_{26}N_2O_2$

Masa exacta: 302,20

Peso molecular: 302,41

- 20 Una mezcla de (2R,6R,11R)-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (360 mg, 0,80 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida antes de inactivar con hielo/hidróxido de amonio (28 %) (25 ml). El producto en bruto se extrajo dos veces usando diclorometano (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. dando (2R,6R,11R)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (130 mg, 54 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 303,2.

- 30 Clorhidrato de (2R,6R,11R)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida

Fórmula química: $C_{18}H_{27}ClN_2O_2$

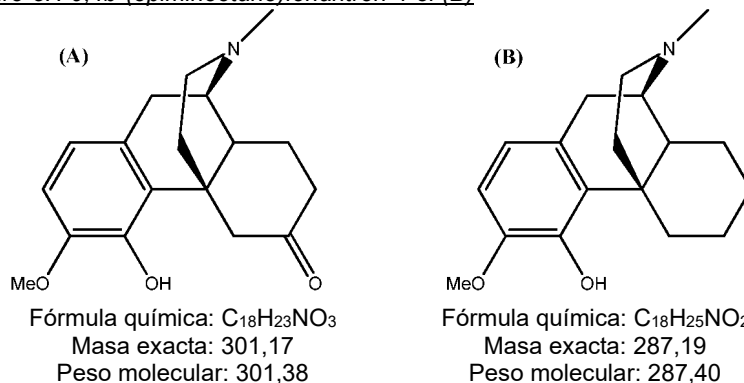
Masa exacta: 338,18

Peso molecular: 338,87

- 35 A una solución de (2R,6R,11R)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (130 mg, 0,43 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl 2 N/éter (320 µl, 0,64 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, después se liofilizó dando clorhidrato de (2R,6R,11R)-3-(2-metoxietil)-6,11-dimetil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanobenzo[d]azocin-8-carboxamida (131 mg, 90 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 303,22. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,59-10,44 (d a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,84-3,49 (m, 3H), 3,49-2,95 (6H + H₂O), 2,43-2,20 (m,

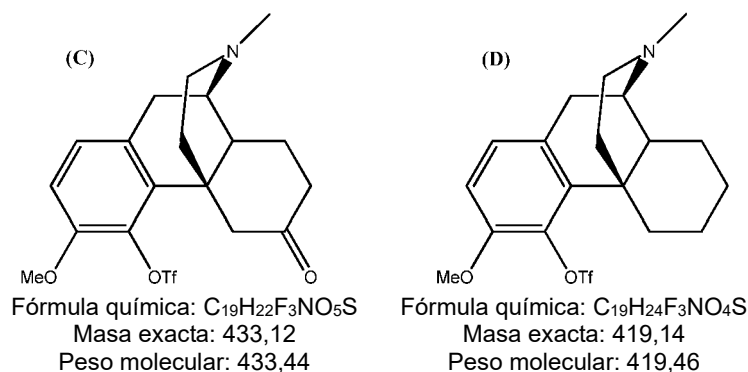
2H), 2,16-1,97 (m, 2H), 1,54-1,23 (m, 2H), 0,87-0,66 (m, 3H).

A5. Procedimiento experimental para el compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia) *(4bS,9R)*-4-hidroxi-3-metoxi-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (A) y *(4bR,9R)*-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ol (B)



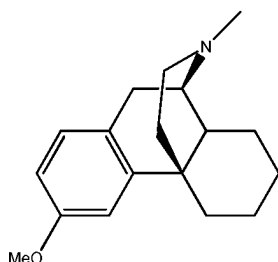
A una mezcla de hidrocodona (2 x 22 g (2 lotes), 147 mmol) y polvo de cinc (2 x 115 g, 3,46 mol) en ácido acético (2 x 1 l) se le añadió HCl conc. (2 x 50 ml). La reacción se calentó a 125 °C durante 3 horas. Ambas reacciones se combinaron y se filtraron. El cinc se lavó con alcoholes metilados industriales (1 l) y diclorometano (1 l). Tanto los lavados orgánicos como la solución de ácido acético se concentraron a presión reducida y el residuo se basificó con hielo/hidróxido de amonio (28 %). El producto en bruto se extrajo en diclorometano y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio los productos en bruto que se purificaron por cromatografía sobre sílice (metanol al 3 %/amoníaco en diclorometano) dando tres lotes de pureza variable (2,4 g, (B); 20,5 g, 50 % (A), 50 % (B); 12,5 g, 65 % (A), 10 % (B)); LC/MS ($M+H$)⁺ = 302,1 (A); LC/MS ($M+H$)⁺ = 288,2 (B).

Trifluorometanosulfonato de *(4bS,9R)*-3-metoxi-11-metil-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo (C) y trifluorometanosulfonato de *(4bR,9R)*-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo (D)



A una solución que contenía una mezcla (1:1) de *(4bS,9R)*-4-hidroxi-3-metoxi-11-metil-8,8a,9,10-tetrahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-6(7H)-ona (A) y *(4bR,9R)*-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ol (B) (20,5 g, 69,4 mmol) en tetrahidrofurano a 0 °C en atmósfera de argón se le añadió hidruro sódico (4,18 g, 60 % en aceite mineral, 104,5 mmol). Después de 30 minutos se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (37,3 g, 104,4 mmol) y se dejó que la mezcla regresara lentamente a la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y se extrajo en acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía de sílice (metanol al 2,5 %/amoníaco en diclorometano) dando dos lotes de pureza variable (11,0 g, (D); 15,1 g, 62 % (C), 33 % (D); LC/MS ($M+H$)⁺ = 434,1 (C); LC/MS ($M+H$)⁺ = 420,1 (D).

(4bR,9R)-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno

Fórmula química: C₁₈H₂₅NO

Masa exacta: 271,19

Peso molecular: 271,40

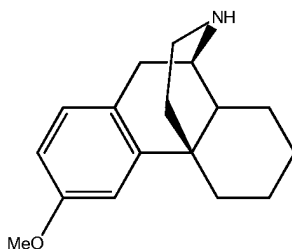
5

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (4bR,9R)-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-4-ilo (D) (11,0 g, 26,2 mmol), acetato de paladio (590 mg, 2,63 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,08 g, 2,61 mmol) y trietilsilano (10,0 ml, 62,6 mmol) en dimetilformamida (desgasificada) se calentó a 60 °C durante una noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (1 l) y agua (1 l). La fase orgánica se lavó dos veces más con agua (2 x 500 ml). Las fases combinadas se extrajeron usando diclorometano (2 l total). La fase orgánica que contiene diclorometano y dimetil formamida se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice (metanol al 3 %/amoníaco en diclorometano).

15

El mismo procedimiento se realizó con el lote de 15,1 g (62 % (C), 33 % (D)). El material se purificó tal como se ha descrito anteriormente para dar (4bR,9R)-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (8,6 g); LC/MS (M+H)⁺ = 272,0.

20 (4bR,9R)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno

Fórmula química: C₁₇H₂₃NO

Masa exacta: 257,18

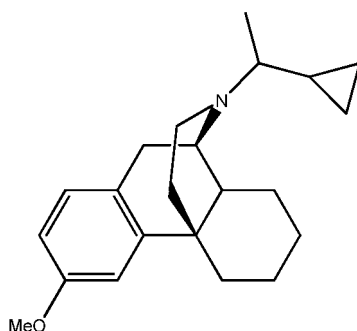
Peso molecular: 257,37

25

A una solución de (4bR,9R)-3-metoxi-11-metil-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (5,0 g, 18,44 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió una solución de CNBr (17 ml, 51 mmol, 3 N en diclorometano) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y al residuo se le añadió dietilenglicol (100 ml) y KOH (16,6 g, 296 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 2 horas, se la dejó regresar a la temperatura ambiente, después se repartió entre diclorometano (600 ml) y agua (1 l). La fase acuosa se lavó dos veces más con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 10 %/amoníaco en DCM) dando (4bR,9R)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (4,02 g, 85 % de rendimiento); LC/MS (M+H)⁺ = 258,5.

35

(4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno



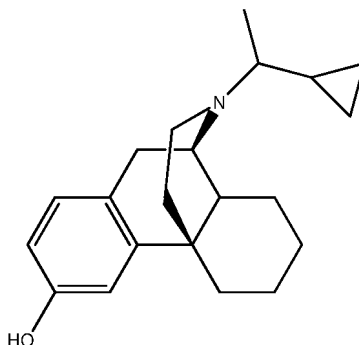
Fórmula química: $C_{22}H_{31}NO$

Masa exacta: 325,24

Peso molecular: 325,49

Una mezcla de (4bR,9R)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (1,41 g), metilciclopropil cetona (17 ml, 172 mmol) y ácido acético se calentaron a 70 °C durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (830 mg, 13,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y bicarbonato sódico saturado (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 2 %/amoníaco en diclorometano) dando (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (0,75 g, 42 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 326,1.

(4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-ol



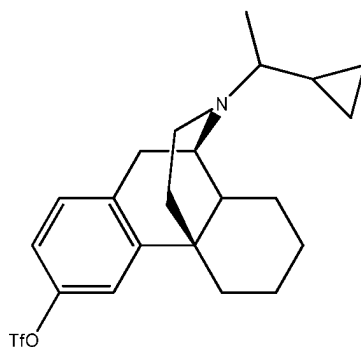
Fórmula química: $C_{21}H_{29}NO$

Masa exacta: 311,22

Peso molecular: 311,46

A una solución enfriada con hielo de (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-3-metoxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantreno (0,75 g, 2,31 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió BBr_3 (0,9 ml, 9,23 mmol) gota a gota en atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 3 horas, después se inactivó con amoníaco/metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida dando (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-ol (0,75 g, 100 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 312,1.

(4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-il trifluorometanosulfonato

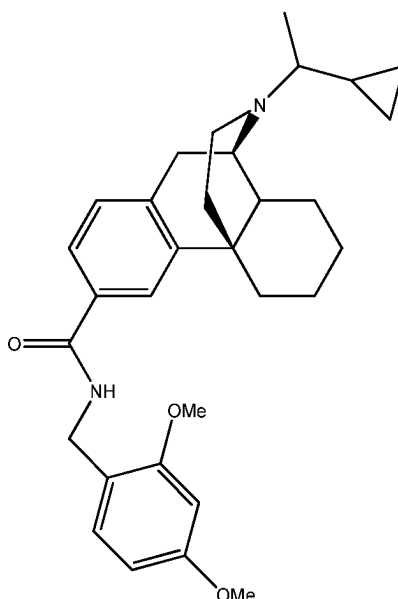
Fórmula química: $C_{22}H_{28}F_3NO_3S$

Masa exacta: 443,17

Peso molecular: 443,52

A una solución de (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-ol (0,75 g, 2,41 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,23 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) (0,95 g, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre hexano al 20 % en acetato de etilo (300 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se lavó cuatro veces más con agua y se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio trifluorometanosulfonato de (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-ilo (0,78 g, 73 % de rendimiento); LC/MS ($M+H$)⁺ = 444,1.

(4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

Fórmula química: $C_{31}H_{40}N_2O_3$

Masa exacta: 488,30

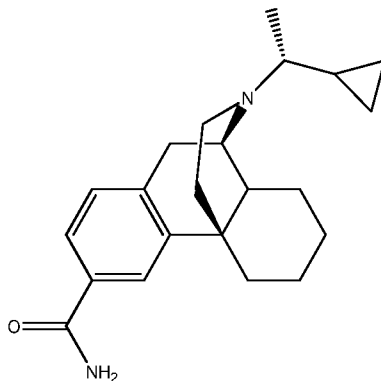
Peso molecular: 488,66

A una solución de trifluorometanosulfonato de (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-ilo (0,78 g, 1,76 mmol) en dimetilsulfóxido desgasificado (15 ml) se le añadió N-hidroxisuccinimida (405 mg, 3,52 mmol), acetato de paladio (79 mg, 0,352 mmol), trietilamina (490 μ l, 3,52 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (203 mg, 0,352 mmol). La mezcla de reacción se calentó con monóxido de carbono (1 atm) a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2,4-dimetoxibenilamina (294 mg, 1,76 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora antes de repartir entre agua (300 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (metanol al 3 % en diclorometano) para dar (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-N-(2,4-

dimetoxibencil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (1,0 g, contiene impurezas - usado directamente en la siguiente etapa); LC/MS (M+H)⁺ = 489,1.

(4bR,9R)-11-((R)-1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

5



Fórmula química: C₂₂H₃₀N₂O

Masa exacta: 338,24

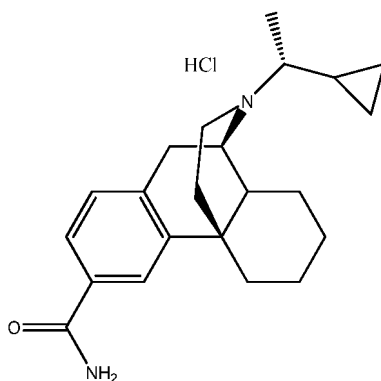
Peso molecular: 338,49

10

Una mezcla de (4bR,9R)-11-(1-ciclopropiletil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (1,0 g, 2,05 mmol) en ácido trifluoroacético (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida antes de inactivar con hielo/hidróxido de amonio (28 %) (50 ml). El producto en bruto se extrajo dos veces usando diclorometano (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó y se separó del diastereómero (S) usando HPLC preparativa dando (4bR,9R)-11-((R)-1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (64 mg, 10 % de rendimiento); LC/MS (M+H)⁺ = 339,3.

20

Clorhidrato de (4bR,9R)-11-((R)-1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida



25

Fórmula química: C₂₂H₃₁ClN₂O

Masa exacta: 374,21

Peso molecular: 374,95

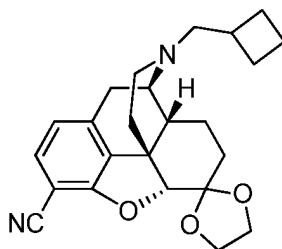
A una solución de (4bR,9R)-11-((R)-1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (64 mg, 0,19 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se le añadió HCl 2 N/éter (140 µl, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, después se liofilizó dando clorhidrato de (4bR,9R)-11-((R)-1-ciclopropiletil)-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (71 mg, 100 % de rendimiento); LC/MS (M+H)⁺ = 339,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,57-3,03 (m, 3H + H₂O), 2,95 (d, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,37-2,16 (m, 2H), 2,08-1,87 (m, 1H), 2,68-0,51 (m, 15H), 0,20 (s, 1H).

35

A6. Procedimiento experimental para el compuesto E y una sal clorhidrato del mismo

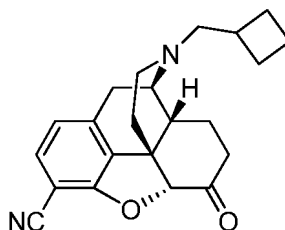
Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-

40

e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo

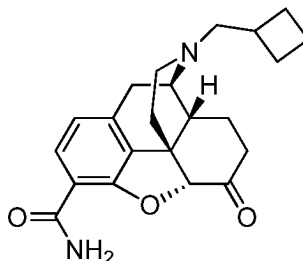
- 5 A una solución de ciclobutano carboxaldehído (19,45 g, 231,2 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió (4R,4aR,7aR,12bS)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo (25 g, 77,1 mmol). La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (32,7 g, 154,0 mmol) en porciones durante 20 minutos. Después de una hora, la reacción se interrumpió con solución de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano a metanol al 7 % en diclorometano para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo (31,1 g, 98 % de pureza LCMS, cantidad supuesta); [M+H]⁺ 393,1.

15 Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carbonitrilo



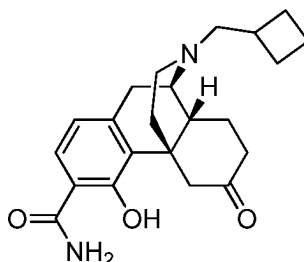
- 20 Una suspensión de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-1,2,3,4,4a,5,6,7a-octahidroespiro[4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7,2'-[1,3]dioxolan]-9-carbonitrilo (31,1 g, 79,2 mmol) en HCl_(ac.) 6 M (250 ml) se agitó a temperatura ambiente a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más HCl 6 M (25 ml) y se agitó durante otras 24 horas. La reacción se vertió en hielo/NH_{3(ac.)} y se agitó durante 30 minutos y el sólido se recogió mediante filtración por succión y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carbonitrilo (26,1 g, 96 % de pureza LCMS, 95 % de rendimiento); [M+H]⁺ 367,2.

30 Síntesis de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida



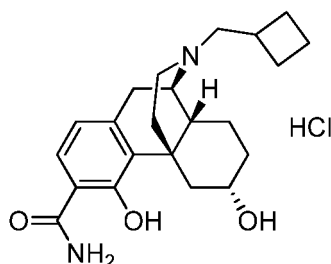
- 35 A una solución de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carbonitrilo (24 g, 68,9 mmol) en *tert*-butanol (240 ml) se le añadió KOH (2,1 g, 37,1 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 15 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta el 50 % de volumen. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de hidrogenocarbonato sódico y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 4 % en diclorometano para dar para dar (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (14,2 g, 89 % de pureza LCMS, 56 % de rendimiento); [M+H]⁺ 367,2.

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (Compuesto E)



A una solución de (4R,4aR,7aR,12bS)-3-(ciclobutilmetil)-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-9-carboxamida (14,2 g, 38,75 mmol) en etanol (500 ml) se le añadió cloruro de amonio (31,1 g, 581 mmol) seguido de polvo de cinc (25,3 g, 388 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió a ~50 °C y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se lavó con etanol/metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y NH₃(ac.) / H₂O (1:1) y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. La fase de diclorometano combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice y se eluyó con NH₃ 3,5 %/metanol en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (9,7 g, 98,5 % de pureza LCMS, 68 % de rendimiento); [M+H]⁺ 369,2.

Síntesis de clorhidrato de (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6-dihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

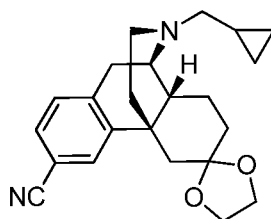


Se añadió K-selectride 1 M en tetrahidrofurano (49,9 ml) a una solución de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (9,2 g, 25,0 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de 30 minutos se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se recogió en HCl ac. 2 M y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con NaOH 2 M a pH 7, después se añadió solución de hidrogenocarbonato sódico. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (x 3) se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante HPLC prep (acetonitrilo al 30-50 % en NH₄HCO₃ al 0,1 % tampón de pH 10) para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (4,7 g, 99,76 % de pureza LCMS, 51 % de rendimiento); [M+H]⁺ 371,19.

A una solución de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (4,6 g, 12,4 mmol) en acetato de etilo (30 ml) y diclorometano (30 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (7,45 ml, 14,9 mmol). Después de 2 horas, los licores se eliminaron a presión reducida y el residuo se suspendió en éter dietílico, se recogió mediante filtración por succión y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en agua/metanol 9:1 y se liofilizó para dar clorhidrato de (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-4,6-dihidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (4,7 g, 99,81 % de pureza LCMS, 93 % de rendimiento); [M+H]⁺ 371,19. RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 7,37 (1H, d), 6,62 (1H, d), 3,99 (1H, s a), 3,66 (1H, d a), 3,51 (1H, s a), 2,91 - 3,27 (5H, m), 2,44 - 2,62 (2H, m), 1,23 - 2,05 (14H, m).

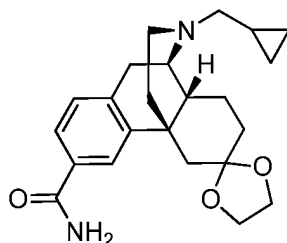
A7. Procedimiento experimental para el compuesto B y una sal clorhidrato del mismo

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo



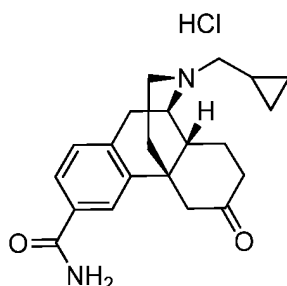
A una solución de (4bS,8aR,9R)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (3,58 g, 11,5 mmol) en diclorometano (115 ml) se le añadió ciclopropilcarboxaldehído (2,55 ml, 34,6 mmol). La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (4,90 g, 23,1 mmol) en porciones. Después de una hora, la reacción se interrumpió con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano a metanol al 5 % en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (3,59 g, 98,5 % de pureza LCMS, 86 % de rendimiento); [M+H]⁺ 365,2.

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida



A una solución de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (3,95 g, 9,9 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) se le añadió carbonato potásico (4,09 g, 29,6 mmol). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (12 ml, solución acuosa al 35 %) gota a gota manteniendo la temperatura entre 15 y 20 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se basificó con solución de hidrogenocarbonato sódico a pH 10 y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano al 100 % a NH₃ al 10 %/metanol en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida (2,76 g, 98,3 % de pureza LCMS, 73 % de rendimiento); [M+H]⁺ 383,2.

Síntesis de clorhidrato de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

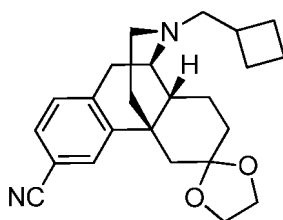


A (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropil metil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida (2,76 g, 7,2 mmol) se le añadió HCl 6 M (ac.) (60 ml) con refrigeración. Después de una hora la reacción se vertió en hielo/NH₃(ac.) y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano al 100 % a NH₃ al 10 %/metanol en diclorometano para dar el compuesto B: (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,41 g, 97,5 % de pureza LCMS, 96 % de rendimiento).

A (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,39 g, 7,1 mmol) en acetato de etilo (60 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (3,87 ml, 7,8 mmol). El producto precipitó de la solución y se recogió por filtración. El sólido se lavó con acetato de etilo y éter dietílico antes de secarlo al vacío. El producto se disolvió en agua y se liofilizó para dar clorhidrato de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclopropilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (2,62 g, 99,9% LCMS, 99 % de rendimiento); $[M+H]^+$ 339,3. RMN 1H (300 MHz, D_2O) 7,60 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,17 (1H, d), 4,07 (0,8H, d), 3,97 (0,2H, d), 2,34 - 3,44 (10H, m), 1,74 - 2,18 (3H, m), 1,60 (0,8H, d), 1,44 (0,2H, d), 1,27 (1H, dc), 0,96 (1H, m), 0,59 (2H, d), 0,25 (2H, m).

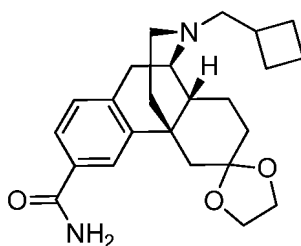
10 A8. Procedimiento experimental para:

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo



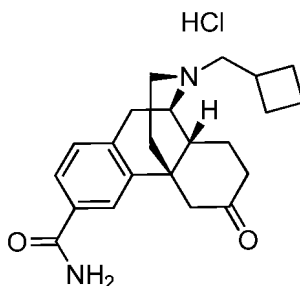
A una solución de ciclobutilmetanol (3,70 g, 42,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió sílice (25 g), seguido de clorocromato de piridinio (18,52 g, 85,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se filtró a través de un lecho de sílice eluyendo con diclorometano (300 ml). La solución resultante se concentró a aproximadamente 75 ml y se añadió (4bS,8aR,9R)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (0,40 g, 0,13 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,71 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso sat. (100 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la filtración y la evaporación el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con metanol al 5-10 %/diclorometano para dar el producto deseado (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo (0,48 g, 56 % de pureza LCMS); $[M+H]^+$ 379,3. Este se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Síntesis de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida



A (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carbonitrilo (0,48 g, 1,3 mmol) en dimetilsulfóxido (12 ml) se le añadió carbonato potásico (0,53 g, 3,8 mmol). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (2,0 ml, solución acuosa al 35 %) gota a gota manteniendo la temperatura entre 15 y 20 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La reacción se basificó con solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 10 % en diclorometano a NH_3 al 5 %/metanol en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida (0,27 g, 94 % de pureza LCMS, 54 % de rendimiento en dos etapas); $[M+H]^+$ 397,3.

Síntesis de clorhidrato de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida

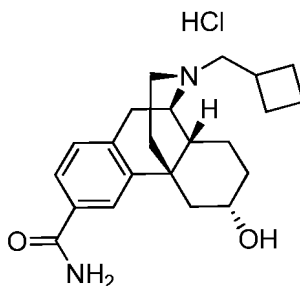


A (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-5,7,8,8a,9,10-hexahidroespiro[9,4b-(epiminoetano)fenantren-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-carboxamida (274 mg, 0,69 mmol) se le añadió HCl 6 M (ac.) (12 ml). La reacción se agitó durante 24 horas hasta que se completó. La reacción se vertió en hielo/ $\text{NH}_3(\text{ac.})$ y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con NH_3 al 5-10 %/metanol en diclorometano para dar (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (225 mg, 99,2 % de pureza LCMS, 93 % de rendimiento).

A (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutil metil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (225 mg, 0,64 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (0,35 ml, 0,70 mmol). El producto precipitó de la solución y los licores se concentraron al vacío. El sólido se trituró con éter dietílico antes de secar al vacío. El producto se disolvió en agua y se liofilizó para dar clorhidrato de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (237 mg, 99,3% LCMS, 89 % de rendimiento); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,2. RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 7,69 (1H, s), 7,59 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 3,84 (1H, s), 2,48 - 3,55 (11H, m), 1,31 - 2,31 (11H, m).

A9. Procedimiento experimental para (proporcionado con fines de referencia):

Síntesis de clorhidrato de (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-hidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida



A una solución de (4bS,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-oxo-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (84 mg, 0,24 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió borohidruro sódico (18 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora antes de inactivar con solución de cloruro de amonio. La fase acuosa se basificó con solución 2 M de NaOH y se extrajo con diclorometano (x4). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con NH_3 al 10%/metanol en diclorometano para separar los diastereoisómeros. El diastereómero principal era la deseada (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-hidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (50 mg, 98,1 % de pureza LCMS, 59 % de rendimiento).

A (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-hidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (50 mg, 0,14 mmol) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (0,07 ml, 0,70 mmol). El disolvente se eliminó al vacío antes de liofilizar con agua para dar clorhidrato de (4bS,6S,8aR,9R)-11-(ciclobutilmetil)-6-hidroxi-6,7,8,8a,9,10-hexahidro-5H-9,4b-(epiminoetano)fenantren-3-carboxamida (55 mg, 99,0 % de pureza LCMS, 100 % de rendimiento); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,3. RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 7,76 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,16 (1H, d), 4,02 (1H, s), 3,58 (1H, s), 2,88 - 3,44 (5H, m), 2,70 (1H, d), 2,55 (1H, m), 2,35 (1H, dt), 0,99 - 2,16 (14H, m).

Parte B. Ensayo biológico

B1. Caracterización *in vitro*

Las características cinéticas y farmacológicas *in vitro* de los compuestos expuestos en la Tabla B, Tabla C, Tabla D

y Tabla E se prueban usando los ensayos siguientes.

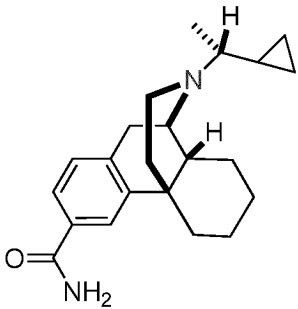
Ensayo de unión al receptor opioideo

- 5 La K_i (afinidad de unión) de los receptores opioideos μ se determinó usando un ensayo de desplazamiento competitivo como el descrito anteriormente en Neumeyer (Journal of Med. Chem. 2012, p3878), que se incorpora en el presente documento en su totalidad. Resumiendo, la proteína de membrana de células CHO (por las siglas del inglés *Chinese Hamster Ovarian*, ovario de hámster chino) que expresó de forma estable el receptor opioideo μ humano clonado, se incubó con 12 concentraciones diferentes del compuesto expuesto en el presente documento
- 10 en presencia de $[3H]DAMGO$ 0,25 nM (véase Tiberi et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 1988, Vol. 66, p1368, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad) en un volumen final de 1 ml de Tris-HCl 50 mM, a un pH de 7,5 y a una temperatura de 25°C. Se usaron tiempos de incubación de 60 min para $[3H]DAMGO$ (véase Gulati et al., Life Sci. 1990, Vol. 47, p159, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). La unión inespecífica se midió mediante la inclusión de naloxona 10 μM . La unión se terminó filtrando las
- 15 muestras a través de filtros de fibra de vidrio Schleicher & Schuell n.º 32, usando un recogedor de células Brandel de 48 pocillos. Los filtros se lavaron posteriormente tres veces con 3 ml de Tris-HCl 50 mM frío, a un pH de 7,5, y el recuento se realizó en 2 ml de líquido de centelleo Ecoscint A. Los valores de CI_{50} se calcularon mediante mínimos cuadrados ajustados a un análisis logarítmico probit. Los valores de K_i de los compuestos no marcados se calcularon a partir de la ecuación $K_i = (CI_{50})/1 + S$ en donde $S = (\text{concentración de radioligando})/(K_d \text{ de radioligando})$ (Cheng y Prusoff, 1973). En las tablas B, C, D y E del presente documento, se exponen los valores
- 20 calculados de CI_{50} y K_i de los compuestos sometidos a ensayo.

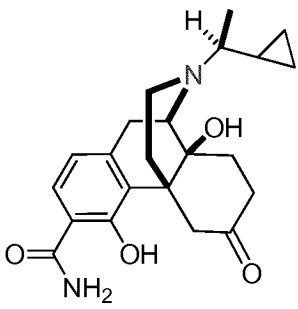
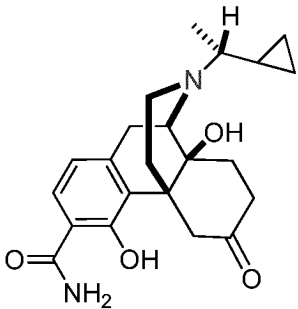
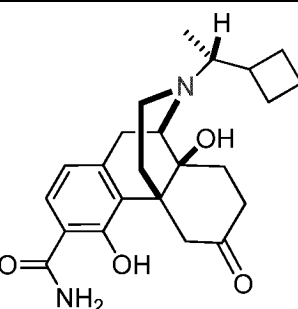
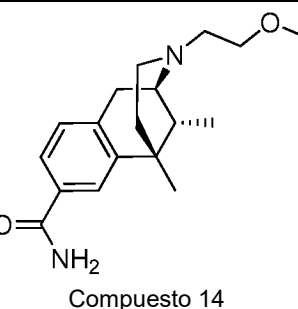
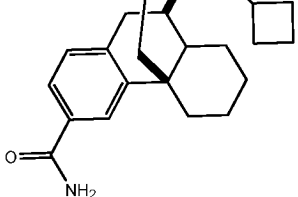
Ensayo funcional (unión a GTP γ S)

- 25 La CE_{50} y la $Imáx$ de los receptores opioideos μ se determinaron utilizando un ensayo de unión a $[^{35}S]GTP\gamma S$. Este ensayo mide las propiedades funcionales de un compuesto cuantificando el nivel de activación de proteína G después de la unión del agonista en estudios que usan células transfectadas de manera estable, y se considera como una medida de la eficacia de un compuesto. En los experimentos, se usaron membranas de células CHO (ovario de hámster chino) que expresaron de manera estable el receptor opioideo μ humano, clonado.
- 30 Específicamente, 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 manera estable el receptor opioideo μ humano. El tampón de ensayo consistió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 3 mM, EGTA 0,2 mM, GDP 3 μM y NaCl 100 mM. La concentración final de $[^{35}S]GTP\gamma S$ fue de 0,080 nM. La unión inespecífica se midió mediante la inclusión de GTP γS 10 μM . La unión se inició mediante la adición de las membranas. Después de una incubación
- 35 durante 60 min 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, a un pH de 7,5, y el recuento se realizó en 2 ml de líquido de centelleo Ecoscint. Los datos son los valores medios de $Emáx$ y $CE_{50} \pm E.E.M.$ (error estándar de la media). Para el cálculo de los valores de $Emáx$, la unión inicial de $[^{35}S]GTP\gamma S$ se estableció a 0 %, y el nivel de unión a 100 % de $[^{35}S]GTP\gamma S$ se estableció como unión máxima conseguida con DAMGO. Para determinar la actividad antagonista de un compuesto en los receptores opioideos μ , membranas de CHO que expresaban el receptor opioideo μ , se incubaron con 12 concentraciones diferentes del compuesto en presencia del agonista opioideo μ DAMGO 200 nM. Los valores de $Emáx$ son el aumento porcentual máximo de la unión de $[^{35}S]GTP\gamma S$ inducida por un compuesto de ensayo en relación con la unión de $[^{35}S]GTP\gamma S$ inicial en ausencia de cualquier fármaco. Para los antagonistas, los
- 40 datos son los valores medios de $Imáx$ y $CI_{50} \pm E.E.M.$ En las tablas B, C, D y E del presente documento, se exponen los valores calculados de CI_{50} y $Imáx$ de los compuestos sometidos a ensayo. Cabe señalar que el ensayo de unión a GTP γS descrito anteriormente se realiza en condiciones tales que el valor de $Emáx$ observado para la buprenorfina en este ensayo es de al menos 50 % en comparación con el valor inicial.
- 45

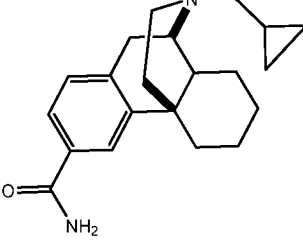
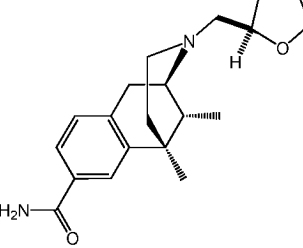
Tabla D

Compuesto	K_i de μ /nM	CE_{50} de μ /nM	$Emáx$ de μ /%	CI_{50} de μ /nM	$Imáx$ de μ /%
 Compuesto 1	0,083	1,3	18	1,7	82

(continuación)

Compuesto	Ki de μ /nM	CE50 de μ /nM	Em _{ax} de μ /%	CI50 de μ /nM	Im _{ax} de μ /%
 Compuesto 2	0,14	-	11	0,65	86
 Compuesto 3	5,8		7,7	43	91
 Compuesto 4	1,2	-	11	38	86
 Compuesto 14	0,12	2,2	46	14	41
	0,098	2,5	54	7,8	59

(continuación)

Compuesto	Ki de μ /nM	CE50 de μ /nM	Em _{ax} de μ /%	CI50 de μ /nM	Im _{ax} de μ /%
	0,1	0,89	21	1,5	80
	0,05		20	58	89
morfina	0,32	34 ± 14	96,5 ± 36	Sin inhibición	Sin inhibición
nalbufina	1,3 ± 0,4	21 ± 15	26 ± 1,55	88 ± 18	74 ± 2
buprenorfina	0,41	0,30 ± 0,042	53 ± 2,3	0,45 ± 0,060	48 ± 1,7

B2. Ensayo de dolor térmico

El efecto antinociceptivo de los compuestos desvelados en el presente documento se determinó usando un modelo de placa caliente para roedores. A continuación se expone este modelo de ensayo de respuestas al dolor térmico agudo en ratas.

En todos los estudios se usaron ratas macho Sprague-Dawley (275-425 g). Se instalaron 2 ratas/jaula y recibieron alimento y agua a voluntad. Antes de comenzar los ensayos se tomaron los pesos corporales una vez y las colas de las ratas se marcaron para indicar su numeración. El aparato de placa caliente (Columbus Instruments) se utilizó para medir la antinocicepción al dolor térmico agudo.

Las ratas se colocaron individualmente en el aparato de placa caliente (la temperatura de la superficie era igual a 52,5°C y se confirmó con un termómetro infrarrojo al comienzo de cada estudio) y se registró la latencia de respuesta para lamer cualquiera de las patas traseras. La latencia de respuesta máxima (LRM) se estableció en 60 segundos para impedir posibles lesiones térmicas asociadas a tiempos de exposición prolongados. Las ratas se sometieron a un ensayo de respuesta inicial en placa caliente (lamido de una pata trasera) inmediatamente antes de la inyección subcutánea con el compuesto de ensayo. Cualquier rata que muestre una latencia de respuesta inicial superior a 30 segundos se retira del estudio. La latencia para lamer una pata trasera se comparó con la dosis de morfina (7,5 mg/kg, SC) que produjo una latencia de respuesta máxima de 60 segundos cuando se midió 30 minutos después de la administración. Después de la administración del compuesto de ensayo, las ratas se sometieron a ensayo 30, 60, 90, 120 y 240 minutos después en la placa caliente. El tiempo para lamer una pata trasera se registra como la latencia de respuesta para cada rata.

Los datos sin procesar se expresan como el tiempo (en segundos) para lamer una pata trasera después de la exposición a la placa caliente. Se calcula la media y el EEM de las latencias de respuesta de cada grupo experimental y se genera un gráfico lineal que representa la latencia media de la placa caliente frente al tiempo usando GraphPad Prism. Un aumento en la latencia de respuesta media por encima del valor inicial después de la administración del compuesto de ensayo indica un efecto antinociceptivo.

En un estudio, los efectos antinociceptivos del compuesto A, solo o en combinación con morfina, se determinaron usando el ensayo de placa caliente descrito anteriormente. Específicamente, las ratas recibieron una administración de: 1) morfina 5 mg/kg; 2) compuesto A 1 mg/kg; 3) morfina 5 mg/kg y compuesto A 0,01 mg/kg; 4) morfina 5 mg/kg y compuesto A 0,1 mg/kg; o 5) morfina 5 mg/kg y compuesto A 1 mg/kg. Los resultados, expuestos en la figura 1, demuestran que, aunque el compuesto A inhibe la analgesia de la morfina a dosis que varían de 0,01 mg/kg a 1 mg/kg, el compuesto A en solitario no tiene efecto antinociceptivo a una dosis de 1 mg/kg.

En otro estudio, se compararon los efectos antinociceptivos del compuesto A y de la buprenorfina utilizando el ensayo de placa caliente descrito anteriormente. Específicamente, las ratas recibieron una administración de compuesto A 10 mg/kg o buprenorfina 1 mg/kg. Los resultados, mostrados en la figura 2, demuestran que la

buprenorfina inhibe el dolor térmico en ratas a una dosis de 1 mg/kg, mientras que el compuesto A no tiene efecto antinociceptivo a una dosis de 10 mg/kg.

En otro estudio, los efectos antinociceptivos de la morfina y de los compuestos B, C, D y E, por separado, se determinaron usando el ensayo de placa caliente descrito anteriormente. Específicamente, las ratas recibieron una administración de: 1) morfina 7,5 mg/kg; 2) compuesto B 10,0 mg/kg; 3) compuesto C 10,0 mg/kg; 4) compuesto D 10,0 mg/kg; o 5) compuesto E 10,0 mg/kg. Los resultados, expuestos en la figura 4, demuestran que la morfina inhibe el dolor térmico a una dosis de 7,5 mg/kg, y que los compuestos B, C, D o E no tienen efecto antinociceptivo a una dosis de 10,0 mg/kg.

B3. Ensayo *in vivo* de flujo de dopamina

La respuesta neuroquímica de los compuestos desvelados en el presente documento se determinó mediante microdialísis *in vivo* en ratas despiertas. La microdialísis intracraneal en ratas permite el muestreo de líquido cefalorraquídeo (LCR) extracelular de regiones cerebrales específicas de interés y la medición y cuantificación de neurotransmisores, neuropéptido y concentraciones de fármaco después del análisis del dializado muestreado con técnicas de química bioanalítica. Esta técnica permite medir y comparar la liberación de neurotransmisores en respuesta a los compuestos de ensayo con niveles iniciales de neurotransmisores. La corteza del núcleo accumbens es una región cerebral de vital importancia para comprender los efectos gratificantes de una variedad de estímulos, incluida la conducta alimentaria, sexual y la drogadicción. Se ha demostrado que los estímulos gratificantes actúan a través de múltiples rutas para modular el sistema mesolímbico de la dopamina, produciendo, en última instancia, aumentos bruscos de DA extracelular (DA_{ext}) dentro de la corteza del núcleo accumbens después de la administración sistémica o autoadministración. En estos estudios, el microdializado recogido de sondas implantadas en el NAc-sh se analiza para determinar el contenido de dopamina mediante HPLC acoplado a detección electroquímica (HPLC-EC) como se expone a continuación.

En todos los estudios se usaron ratas Wistar macho (275-425 g). Se instalaron 2 ratas/jaula y recibieron alimento y agua a voluntad. Después de aproximadamente 3-4 días de llegar al animalario, las ratas se sometieron a la implantación quirúrgica de una cánula guía de microdialísis para guiar la inserción de la sonda de microdialísis. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilacina (80/6 mg/kg IP) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se aplicó a los ojos, a demanda, una pomada oftálmica lubricante basada en petróleo. La zona quirúrgica se rasuró y se preparó con un lavado de betadina y se limpió con alcohol. El cráneo quedó expuesto y se perforaron pequeños orificios para permitir el paso de la cánula de guía y la fijación de los tornillos de montaje al cráneo. Se implantaron cánulas de guía (CMA-12, CMA-Microdialísis, SWE) estereotáxicamente hacia la NAc-sh (*nucleus accumbens shell*, corteza del núcleo accumbens) (coordenadas finales de microdialísis relativas al bregma: A/P +1,70; M/L ±0,80; D/V-5,90 desde la parte superior del cráneo) (Paxinos y Watson, "The Rat Brain", 6ª edición (2008). Cada cánula de guía está fijada con 3 tornillos craneales de 1/8" (Small Parts Inc, Estados Unidos) y material cementante craneoplástico (GC Fuji Plus Capsule; Henry Schein, Estados Unidos). Después de 3-4 días de recuperación, sondas de microdialísis (CMA-12, CMA-Microdialísis, SWE) con una longitud de membrana activa de 2 mm, se insertaron a través de la cánula de guía y las ratas se conectaron individualmente a un sistema de microdialísis CMA 120 (CMA-Microdialysis, SWE). Las ratas se perfundieron continuamente durante la noche con líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) estéril (solución de perfusión CMA CNS; CMA-Microdialysis, SWE) a través de una bomba con jeringa a 0,2 µl/minuto. La mañana siguiente, la perfusión continua de LCRa se incrementó a 2,0 µl/minuto y el caudal se equilibró durante al menos 2 horas antes de realizar los experimentos.

La microdialísis se produjo el día siguiente a la inserción de la sonda. Las muestras de microdialísis se recogieron automáticamente a intervalos de 15 minutos a través de un recolector de microfracciones refrigerado durante un total de 6,0 horas. Después del equilibrio, se recogió una medición inicial de 1,5 horas (6 fracciones) de los niveles de neurotransmisores. Después de las mediciones iniciales, las ratas recibieron individualmente una administración de diversas concentraciones de compuesto de ensayo. Para determinar las concentraciones de dopamina, las fracciones se analizaron mediante HPLC-EC.

Las fracciones de microdialísis se analizaron mediante HPLC-EC utilizando un analizador de monoaminas Alexys (Antec Leyden, NLD) o mediante UHPLC-EC utilizando un analizador de neurotransmisores Alexys. Para la detección mediante HPLC-EC, se inyectó una parte alícuota de cada fracción (10 µl) en una columna C18 de fase inversa de 1 µm (HSS-T3, Waters Corp., Milford, MA). La DA se eluyó usando una fase móvil (pH 6,0) que consistía en ácido fosfórico 50 mM, KCl 8 mM, EDTA 0,1 mM, acetonitrilo al 6,5 % y 1 200 mg/l de ácido octanosulfónico. La DA se detectó usando un detector amperométrico Decade II (Antec Leyden) con un electrodo de carbono vítreo mantenido a aproximadamente 0,460 V en relación con un electrodo de referencia de puente salino. Para la detección mediante UHPLC-EC, se inyectó una parte alícuota de cada fracción (10 µl) en una columna C18 de fase inversa de 1 µm (HSS T3, Waters Corp., Milford, MA). La DA se eluyó usando una fase móvil (pH 4,00) que consistía en ácido fosfórico 50 mM, KCl 8 mM, ácido cítrico 50 mM, EDTA 0,1 mM, acetonitrilo al 6,5 % y 600 mg/l de ácido octanosulfónico. La DA se detectó usando un detector amperométrico Decade II (Antec Leyden) con un electrodo de carbono vítreo mantenido a aproximadamente 0,55 V en relación con un electrodo de referencia de Ag/AgCl.

Todos los datos se registraron y los niveles de analito se cuantificaron usando un paquete de programas

informáticos Clarity 3.0 (Data Apex, República Checa). Diariamente se ejecutó una curva patrón de 6 puntos (inyección de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 y 8,0 pg de DA/10 µl) antes del análisis de los neurotransmisores. La curva patrón se ajustó linealmente y el contenido de neurotransmisores en las muestras de microdialisis se cuantificó en función de la curva patrón correspondiente. La cantidad de dopamina o metabolitos se cuantificó como "en columna" en picogramos de analito por inyección de muestra de 10 µl en la columna. Los datos sin procesar se expresaron en picogramos de dopamina por 10 µl de muestra y se transformaron (usando Graph Pad Prism 5.0) al porcentaje de valor inicial previo al fármaco en cada animal, definido como promedio de las seis muestras de microdialisis iniciales. Después, usando GraphPad Prism 5.0, el cambio porcentual del valor inicial con respecto al tiempo se representó en un gráfico. Tras finalizar el estudio, todos los animales se analizaron a través de métodos histológicos para garantizar la colocación adecuada de la sonda con la corteza del núcleo accumbens. Los animales con la sonda colocada fuera de la corteza del núcleo accumbens se excluyeron del análisis final de datos.

Para verificar la colocación de la sonda, las ratas se sacrificaron con una inyección IP de Euthasol al 50 % (Virbac, AH Inc, Forth Worth, TX) poco después de la microdialisis. Los cerebros se diseccionaron y se congelaron rápidamente en nieve carbónica y se conservaron a una temperatura de -80°C. Después, se realizaron cortes frontales (de aproximadamente 60 µm) a nivel del núcleo accumbens y se fotografiaron digitalmente para su archivo. En el análisis de los datos solo se incluyeron los datos de los animales en los que se verificó que la sonda estaba colocada.

En un estudio, la cantidad de liberación de dopamina, inducida por el compuesto A y la buprenorfina en el núcleo accumbens de la rata, se determinó usando el ensayo de microdialisis del presente documento. Específicamente, las ratas recibieron individualmente una administración de compuesto A (a 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg o 1 mg/kg) o de buprenorfina (a 0,001 mg/kg, 0,003 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,1 mg/kg o 1 mg/kg) y durante 4,5 horas se tomaron muestras de microdialisis (18 fracciones). En la figura 3 se exponen los resultados de estos experimentos. Estos datos muestran que el compuesto A indujo un aumento dependiente de la dosis en el flujo de dopamina en el núcleo accumbens de la rata, consiguiendo un flujo máximo de dopamina de aproximadamente 300 % por encima del valor inicial a 0,1 mg/kg de compuesto A. La buprenorfina también indujo un aumento dependiente de la dosis en el flujo de dopamina. Aunque no se determinó el nivel máximo de flujo de dopamina para la buprenorfina, el flujo máximo de dopamina inducido por la buprenorfina es claramente mucho mayor que el que se puede obtener usando el compuesto A. El nivel más bajo de flujo de dopamina exhibido por el compuesto A en relación con la buprenorfina indica que el compuesto A probablemente tendrá un menor riesgo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides en comparación con la buprenorfina.

En otros estudios, la cantidad de liberación de dopamina inducida por los compuestos B, C, D y E en el núcleo accumbens de rata se determinó usando el ensayo de microdialisis del presente documento. Específicamente, las ratas recibieron individualmente una administración (mediante inyección subcutánea a T = 0) de los compuestos B, C, D o E a dosis de 0,1 mg/kg, 1 mg/kg o 10 mg/kg, y el microdializado se muestreó continuamente durante 4,5 horas. En las figuras 5-8 se exponen los resultados de estos experimentos. El compuesto B exhibió un flujo máximo de dopamina de aproximadamente 150 % a aproximadamente 200 % por encima del valor inicial a una dosis de 10 mg/kg. El compuesto C exhibió un flujo máximo de dopamina de aproximadamente 125 % a aproximadamente 200 % por encima del valor inicial a los tres niveles de dosis. Los compuestos D y E exhibieron un flujo máximo de dopamina de aproximadamente 125 % a aproximadamente 250 % por encima del valor inicial a los tres niveles de dosis. Estos niveles más bajos de flujo de dopamina indican que los compuestos B, C, D y E probablemente tendrán un menor riesgo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides.

B4. Ensayo *in vivo* de natación forzada

El ensayo de natación forzada es un modelo preclínico clásico utilizado para evaluar los efectos antidepresivos de los compuestos de ensayo en ratas. Las ratas obligadas a nadar en un cilindro ineludible adoptan una postura inmóvil característica después de un período de natación enérgico. Se ha demostrado que la inmovilidad se reduce con la mayoría de los fármacos antidepresivos clínicamente eficaces. Además, este paradigma tiene la ventaja de poder diferenciar posibles compuestos antidepresivos de otros paradigmas conductuales que miden actividades (en campo abierto) u otros compuestos que podrían tener efectos dependientes de la dosis en actividades locomotoras generales no relacionadas con el estado de ánimo.

Una rata macho rata Wistar-Kyoto se coloca en sus cilindros de agua Plexiglás transparentes asignados (23-25° C) durante un ensayo previo de nado de 15 minutos. Después, siguiendo un programa de dosificación, a la rata se le administra un compuesto mediante inyecciones subcutáneas (sub-Q). El programa de dosificación sub-Q incluye una inyección 0,5 horas después del ensayo previo de nado, una inyección 5 horas antes de un ensayo de nado y una inyección 1 hora antes del ensayo de nado. Cada ensayo de nado dura 6 minutos y es un ensayo que se realiza 24 horas después del ensayo previo de nado. El ensayo de nado se graba utilizando un sistema de grabación de vídeo digital y posteriormente se analiza manualmente para determinar el comportamiento de inmovilidad.

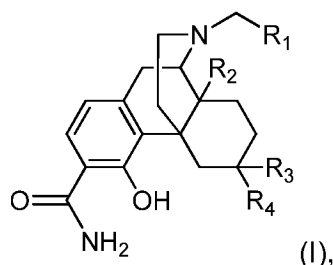
En un estudio, usando el ensayo de nado forzado del presente documento se determinaron las reducciones de la duración de la inmovilidad en ratas inducidas por diferentes dosis de compuestos A, B y C. Específicamente, las ratas recibieron una administración de un vehículo (solución salina), compuesto A, compuesto B o compuesto C a un

5 intervalo de dosis entre 0 y 10 mg/kg, y se registraron las duraciones de inmovilidad. En la figura 9 se exponen los resultados de estos experimentos. En las figuras 9(a), 9(b) y 9(c), respectivamente, se muestran los efectos máximos de los compuestos A, B y C en el ensayo de natación forzada. Los compuestos A, B y C disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) el tiempo de inmovilidad en el ensayo de natación forzada en comparación con los controles tratados con solución salina. Las reducciones de la inmovilidad indican que los compuestos A, B y C probablemente mejorarán el comportamiento de tipo depresivo.

REIVINDICACIONES

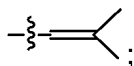
1. Un compuesto seleccionado entre:

5 (a) un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

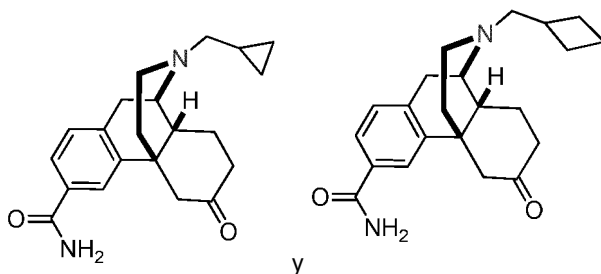
R₁ es ciclobutilo o



R₂ es H o metoxi; y

cada uno de R₃ y R₄ es, independientemente, H, hidroxilo o NR₅R₆, en donde cada uno de R₅ y R₆ es independientemente H, alquilo o acilo sustituido o, como alternativa, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O o C=CH₂; y

(b)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en donde R₁ es ciclobutilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en donde R₂ es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en donde R₃ o R₄, pero no ambos, es hidroxilo o, como alternativa, R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman C=O.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

(a) el compuesto es un agonista del receptor opioideo μ que tiene un Emáx de 5 % a 45 % en un ensayo de unión a GTPyS, preferentemente en donde el Emáx es de 15 % a 35 % en un ensayo de unión a GTPyS y/o en donde el agonista tiene un riesgo bajo de dependencia de opioides, adicción a opioides y/o síntomas de abstinencia de opioides;

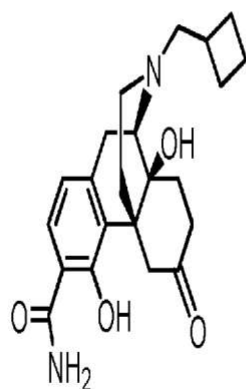
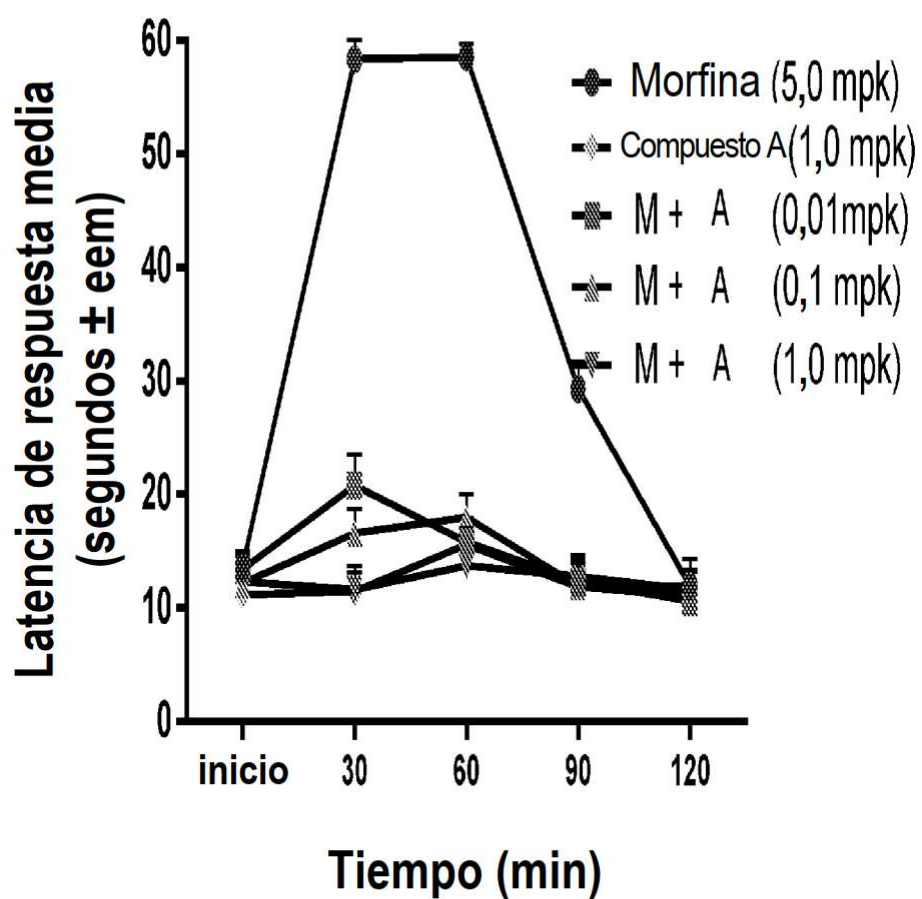
(b) el compuesto tiene un eflujo máximo de dopamina en el núcleo accumbens de 125 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata, preferentemente, en donde el compuesto tiene un eflujo máximo de dopamina en el núcleo de 200 % a 300 % por encima del valor inicial en una rata; o

(c) el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 1 mg/kg, preferentemente en donde el compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de al menos 3 mg/kg y/o en donde el

compuesto no atenúa el dolor térmico en un modelo de placa caliente para roedores cuando se administra a una dosis de 10 mg/kg.

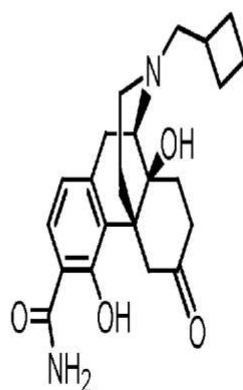
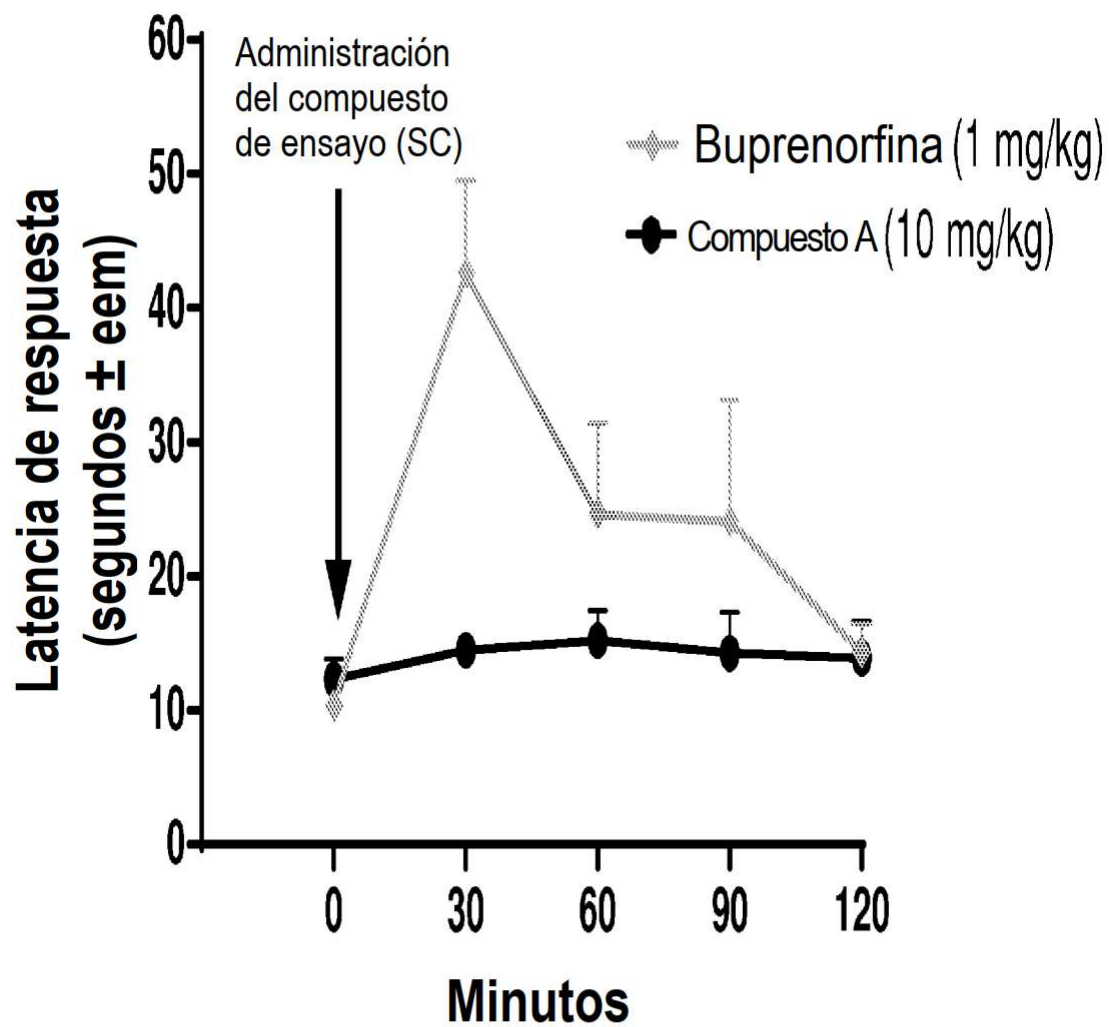
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para tratar un síntoma depresivo en un sujeto que lo necesita.
- 10 8. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, en donde el síntoma depresivo es:
 - (a) estado de ánimo deprimido, pérdida de placer, pérdida de apetito, trastornos del sueño, cambios psicomotores, fatiga y/o depresión posparto;
 - 15 (b) asociado con una afección mental, en donde la afección mental es trastorno esquizoafectivo;
 - (c) trastorno por estrés agudo, trastornos de adaptación con estado de ánimo deprimido, síndrome de Asperger, déficit de atención, aflicción, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno límite y de personalidad, ciclotimia y distimia, depresión tal como trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno resistente a tratamiento (TRD), trastorno distímico, trastorno de hiperactividad, trastorno de control de impulsos, manía mixta, trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad (OCD), paranoia, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional, autolesión por separación, trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, síndrome de Tourette y trastorno de tic y/o tricotilomanía;
 - 20 (d) trastorno de ansiedad, en donde el trastorno de ansiedad es trastorno de ansiedad generalizado, pánico, agorafobia, estrés agudo y/o trastorno de estrés postraumático; o
 - 25 (e) asociado con depresión crónica o recurrente.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección asociada con el grupo que consiste en dolor, prurito, diarrea, síndrome del intestino irritable, trastorno de movilidad gastrointestinal, obesidad, depresión respiratoria, convulsiones, tos, hiperalgesia y drogodependencia en un sujeto, opcionalmente en donde la drogodependencia se selecciona entre adicción a heroína, cocaína, nicotina, anfetamina y alcohol.
- 30 10. El compuesto o composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en la que el sujeto es un ser humano.

Figura 1



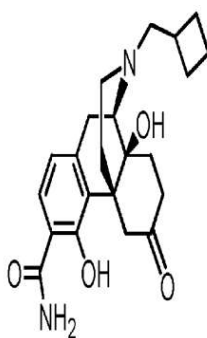
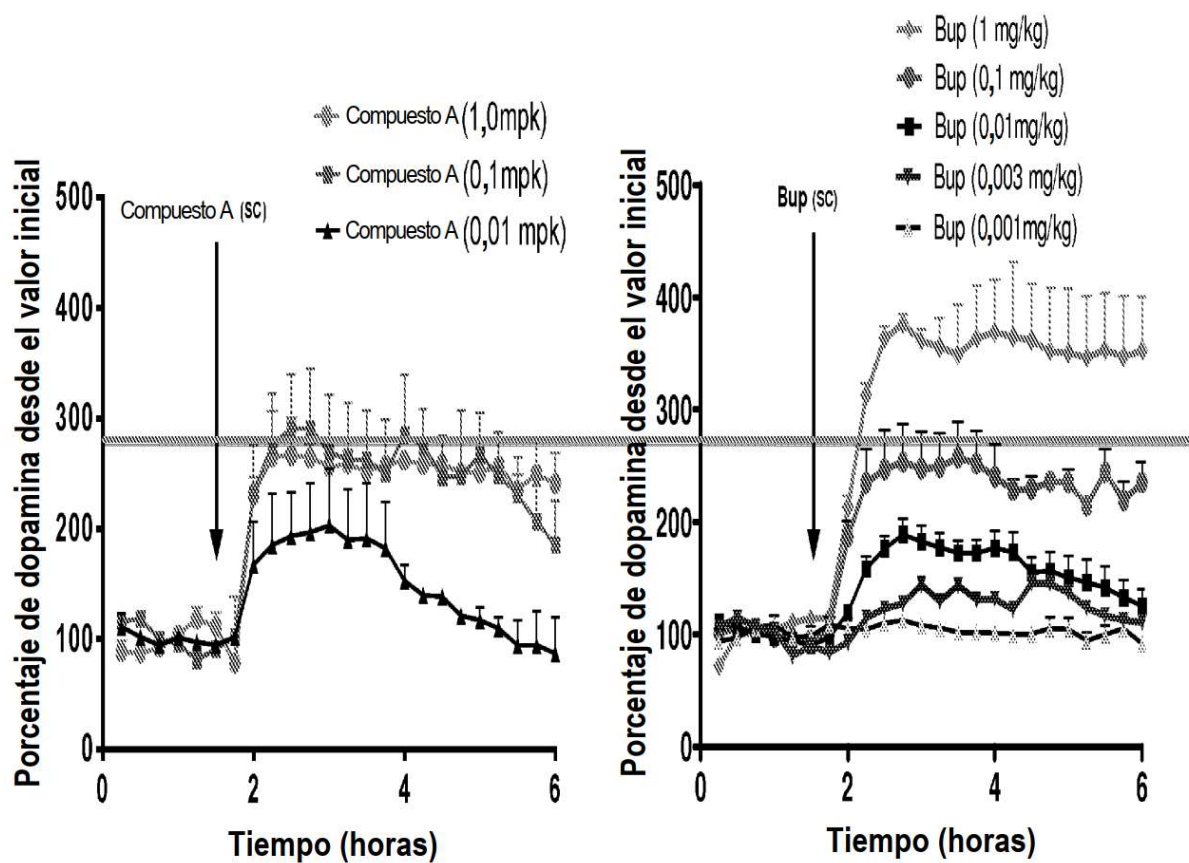
Compuesto A

Figura 2



Compuesto A

Figura 3



Compuesto A

Figura 4

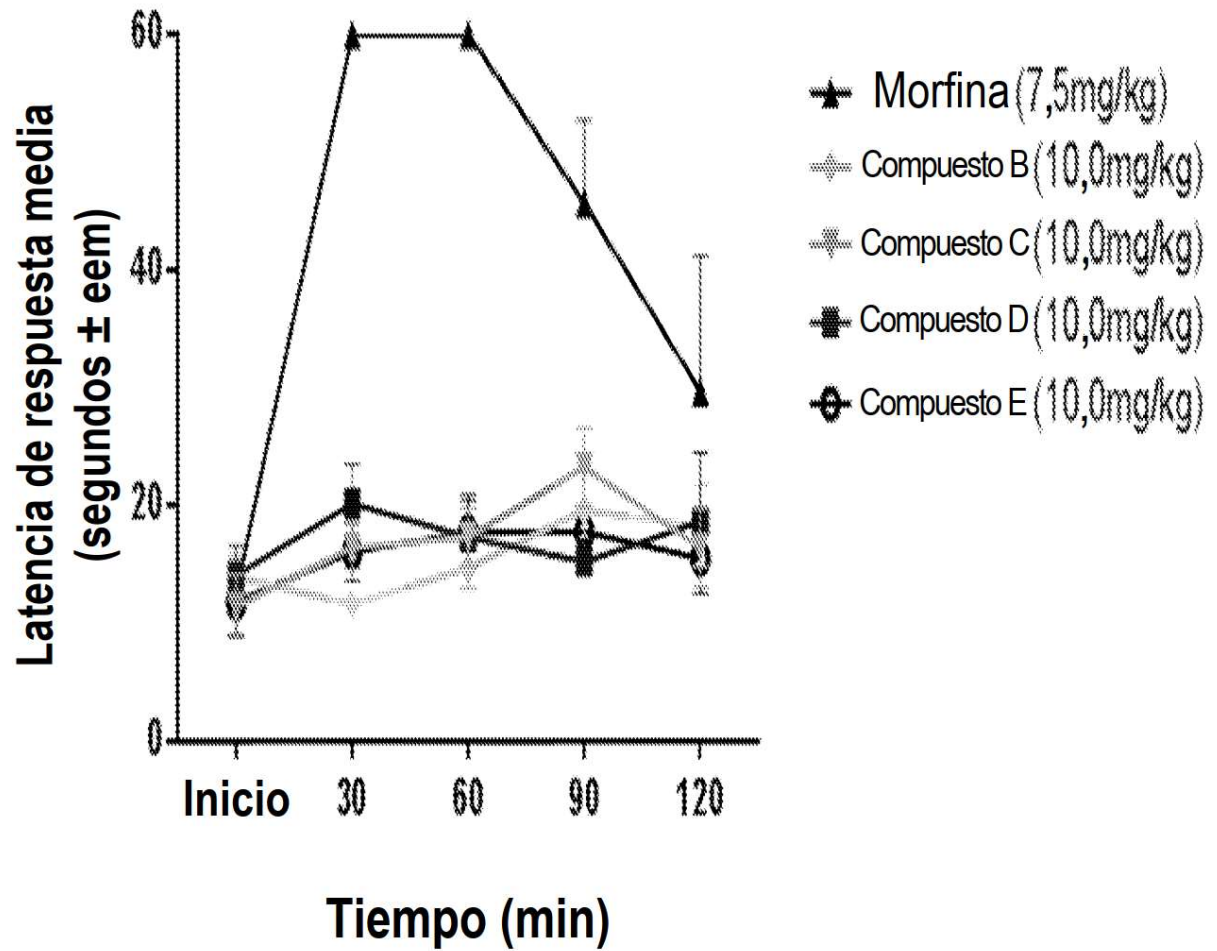


Figura 5

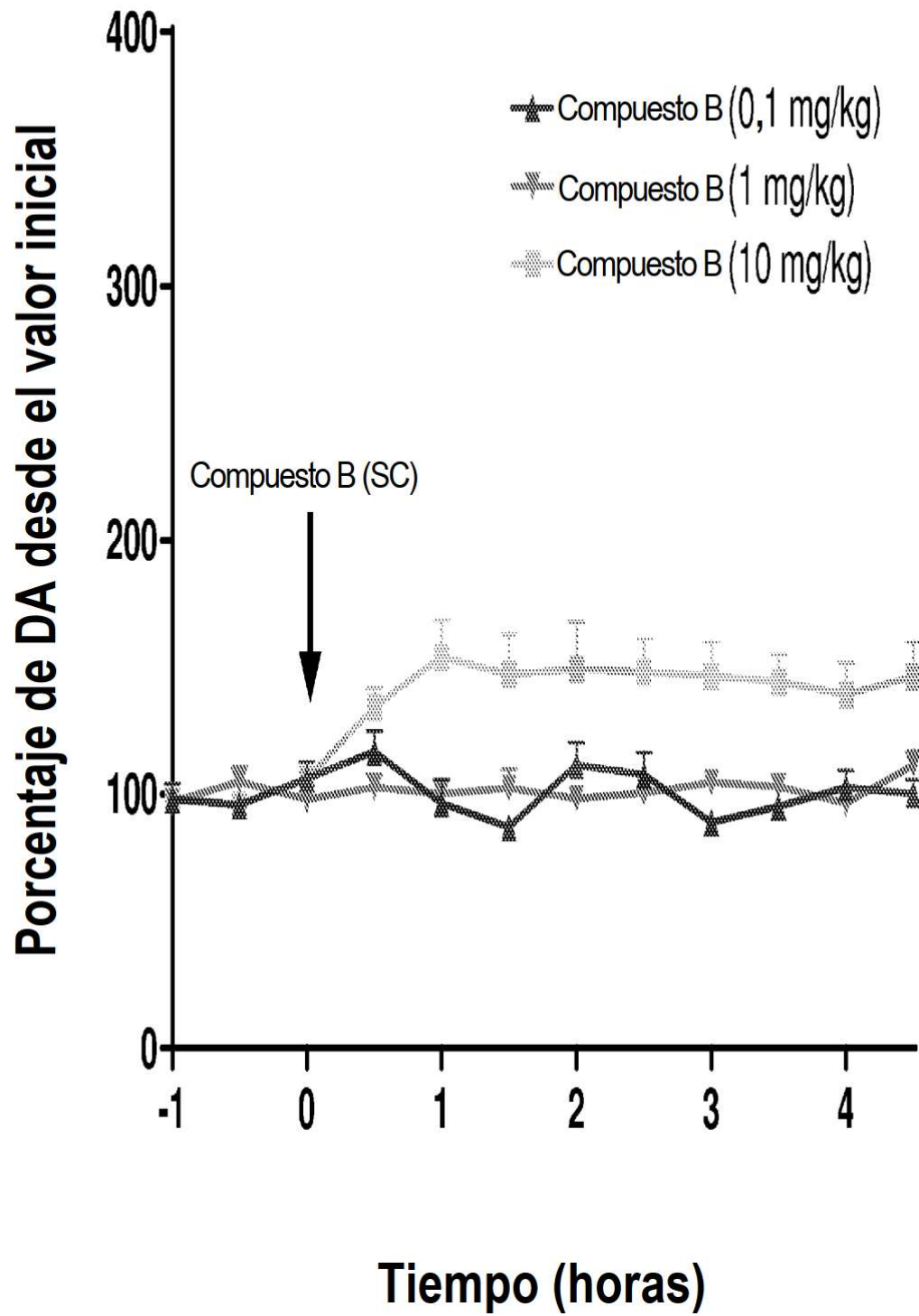


Figura 6

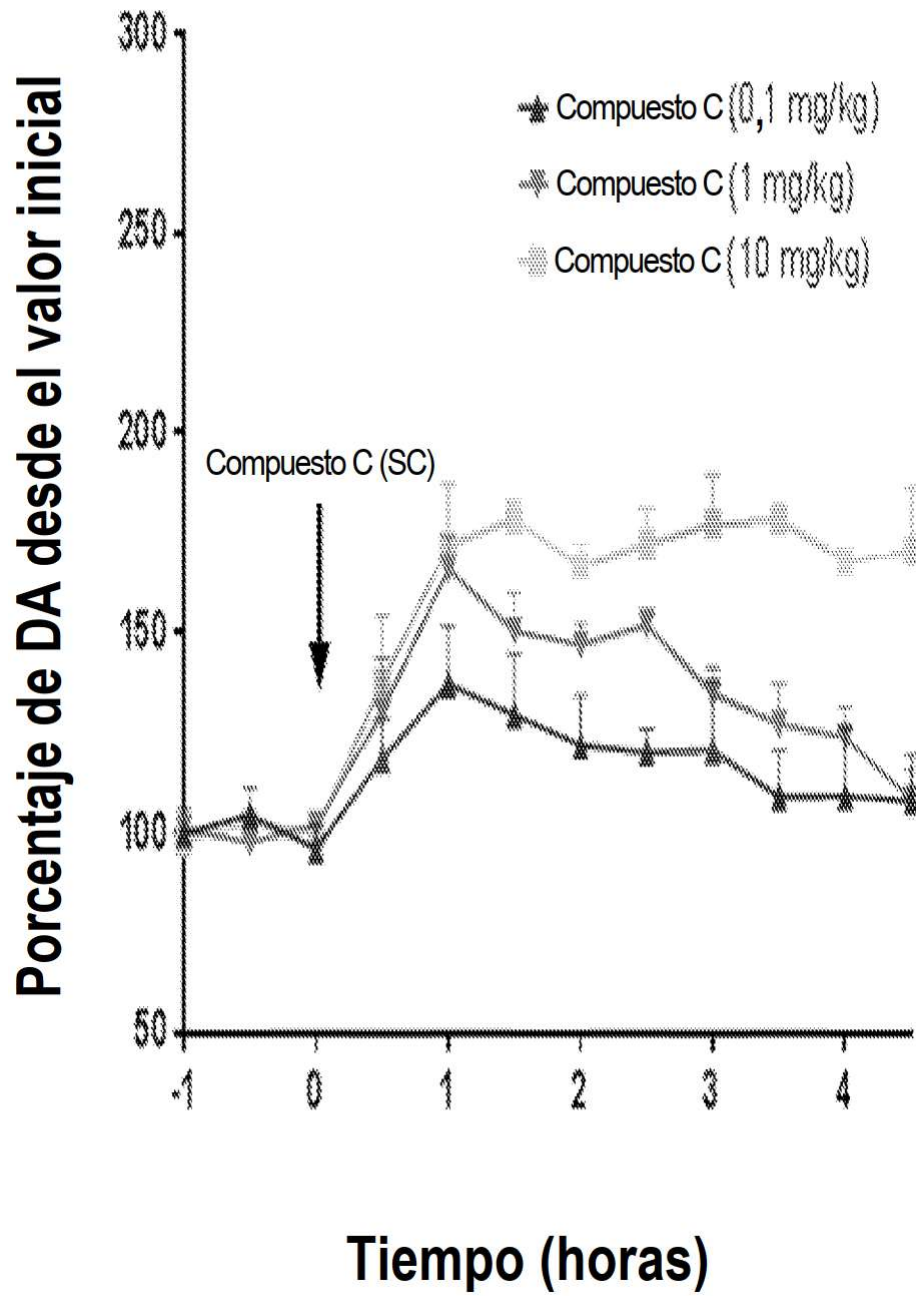


Figura 7

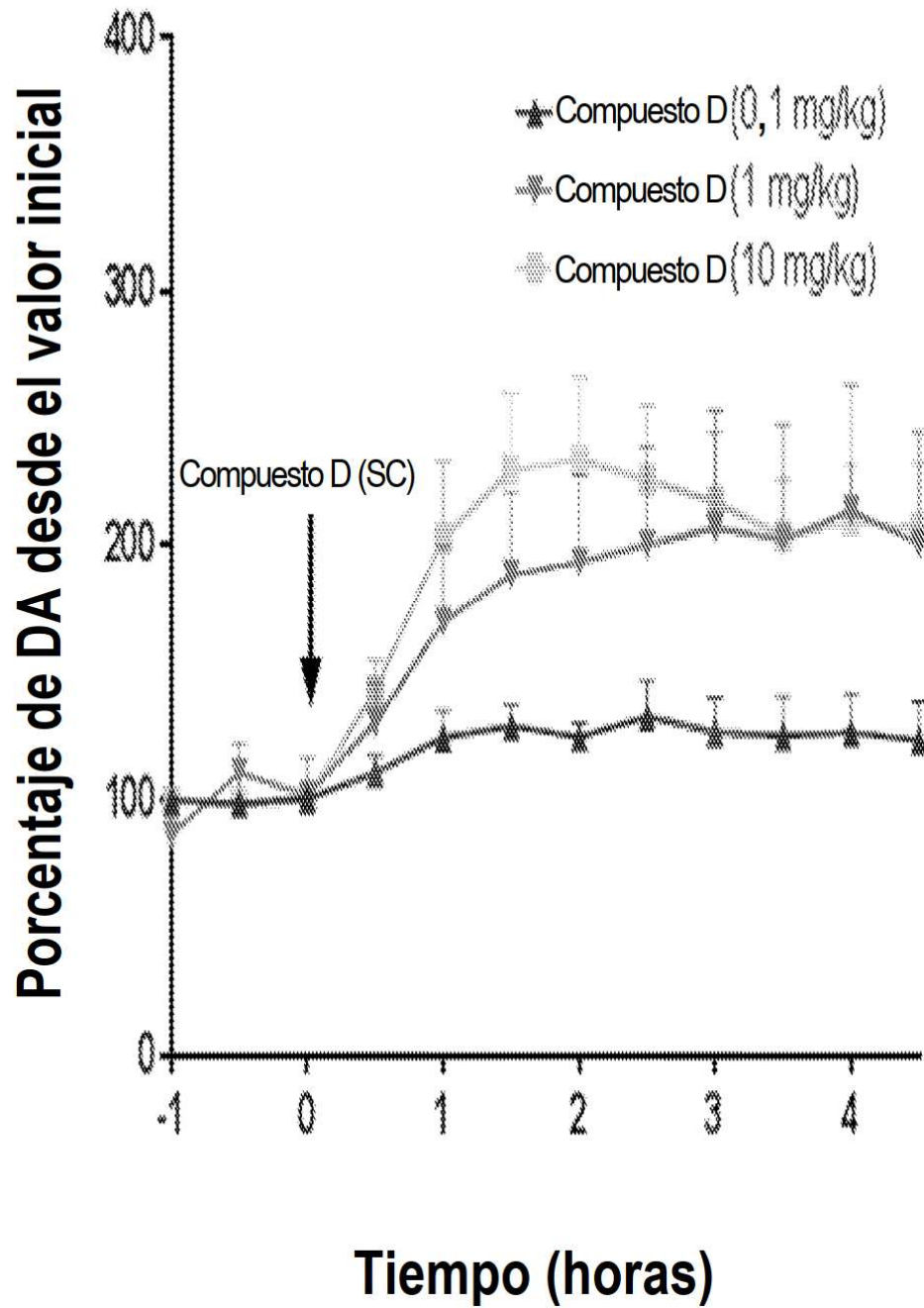


Figura 8

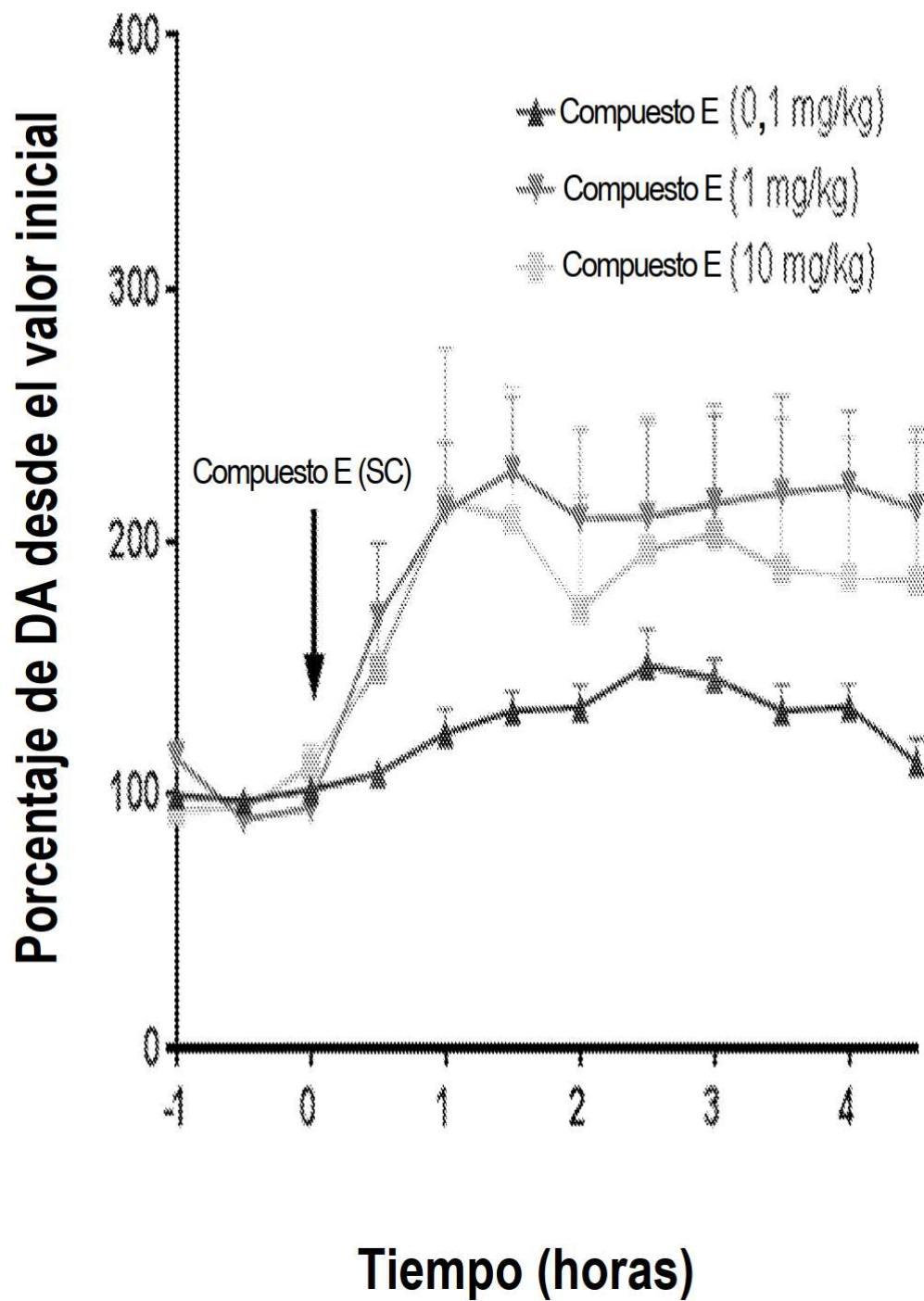


Figura 9

