

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 690**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2014 PCT/GB2014/053615**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082932**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2014 E 14827852 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3077398**

54 Título: **Nuevos compuestos opioides y sus usos**

30 Prioridad:

05.12.2013 US 201361912169 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2020

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF BATH (33.3%)
Research Development Support Office, Wessex
House, Claverton Down
Bath BA2 7AY, GB;
TORREY PINES INSTITUTE FOR MOLECULAR
STUDIES (33.3%) y
SRI INTERNATIONAL (33.3%)**

72 Inventor/es:

**LEWIS, JOHN;
HUSBANDS, STEPHEN y
TOLL, LAWRENCE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 784 690 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos opioides y sus usos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos opioides, especialmente a ésteres y éteres C14 de naltrexona y a análogos de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones y al compuesto para su uso en medicina.

10

Antecedentes de la invención

Hay tres receptores opioides clásicos, mu (MOP), delta (DOP) y kappa (KOP), que desempeñan importantes funciones fisiológicas y farmacológicas, especialmente en la regulación del dolor.

15

La morfina, el prototipo de agonista de MOP, sigue siendo el "fármaco de referencia" para la analgesia clínica. Los efectos no deseados predominantes de los agonistas de MOP son sus efectos de refuerzo, que conducen al abuso y la dependencia física. Estos efectos son importantes para otro uso importante de los agonistas de MOP, el tratamiento del abuso y la dependencia de los opiáceos como sustitutos menos peligrosos de la heroína en los que los adictos pueden estabilizarse antes de la desintoxicación.

20

En 1994, se descubrió un cuarto miembro de la familia de GPCR de receptores opioides, seguido poco después por el aislamiento de su ligando endógeno, la nociceptina. Aunque comparte un alto grado de homología de aminoácidos con los receptores opioides clásicos, la afinidad por el receptor de nociceptina (NOP) entre los opioides clínicos solo se ha demostrado en el caso de la buprenorfina. Se ha demostrado que los ligandos NOP tienen actividad antidepresiva, efectos contra la ansiedad y la capacidad de modular el desarrollo de tolerancia y dependencia física inducidos por el agonista de MOP cuando se administran de forma conjunta los agonistas de MOPr y NOPr. (Whiteside y Kyle, 2013) (Mustazza y Bastanzio, 2011).

25

A pesar de la considerable inversión en investigación en el campo por parte de varias compañías farmacéuticas, hasta la fecha, ningún ligando selectivo de NOP ha progresado a la práctica clínica. La actividad de investigación reciente se ha centrado en ligandos agonistas de MOP/NOP bifuncionales basados en la hipótesis de que, dado que los agonistas de NOP bloquean el desarrollo de tolerancia y dependencia física al agonismo de MOP, los ligandos que tienen tanto agonismo de NOP como de MOP deberían mantener la actividad analgésica pero mostrar menos tolerancia y riesgo de adicción. Las estrategias de diseño han comenzado a partir de hilos con la selectividad del agonista de MOP o NOP sobre el cual se injerta la afinidad/eficacia alternativa.

30

35

En estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que los antagonistas de KOP tienen potencial como antidepresivos y para la prevención de recaídas en los adictos a la cocaína en recuperación. Por ejemplo, se ha demostrado que los antagonistas de KOPr norBN1 y JD1c bloquean la potenciación inducida por el estrés de la preferencia de lugar de la cocaína (McLaughlin et al, 2003) y bloquean el restablecimiento inducido por el choque del comportamiento de autoadministración de cocaína (Beardsley et al, 2005; Redila y Chavkin, 2008). También se ha demostrado que los antagonistas de KOPr, en ratas, atenúan de forma selectiva la autoadministración dependiente de etanol sin afectar a la autoadministración no dependiente de etanol (Walker y Koob, 2008). Esto parece consistente con los hallazgos anteriores de una disminución en la autoadministración de alcohol en ratones deficientes en KOR (Kovacs et al, 2005). También se ha demostrado la eficacia de los antagonistas de los receptores KOP en varios modelos de enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés, incluyendo ansiedad, trastornos depresivos y adicción (Van't Veer y Carlezon Jr, 2013).

40

45

El antagonismo de MOP en agentes que carecen de agonismo de MOP (eficacia cero), de los que son ejemplos naltrexona (**1a**), nalmefeno (**1c**), β -naltrexol (**1b**) y desoxonaltrexona (**1d**) ha dado lugar al uso clínico de **1a** y **1c** para el tratamiento del abuso y la dependencia del alcohol y para la prevención de recaídas en los adictos a los opiáceos desintoxicados. Estos ligandos muestran poca o ninguna afinidad por los receptores de NOP.

50

El documento WO 03/070191, en nombre de Euroceltique, describe un dispositivo de administración transdérmica resistente a la manipulación que comprende un opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista de opioide acílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor. Los antagonistas de opioides descritos incluyen una gama muy amplia de compuestos.

55

El documento US 3.828.050, en nombre de William Roger Buckett, describe ciertos ésteres de 3-alcoxi-14-hidroxi-N-sustituida-dihidronormorfina y su uso como analgésicos.

60

El documento WO 2012/054566, en nombre del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering, describe 4,5A-epoximorfinanos para el tratamiento del dolor. Estos parecen actuar mediante la inhibición del receptor opioide kappa 3. Dichos compuestos incluyen un grupo amida sustituido en C-6 y un alcohol en C-14.

65

Ghirmai S et al "Synthesis and pharmacological evaluation of 6-naltrexamine analogs for alcohol cessation", Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volumen 17, Número 18, 15 de septiembre de 2009, páginas 6671-6681 describe una serie de derivados de arilamida sustituidos de 6-naltrexamina, se sintetizaron 3 diseñados para ser metabólicamente estables y se utilizaron para caracterizar los requisitos estructurales para su potencia de unión y actividad funcional de los receptores opioides humanos μ (μ), delta (δ) y kappa (κ) y de nociceptina (NOP). Estos compuestos también incluyen un grupo amida sustituido en C-6 y un alcohol en C-14.

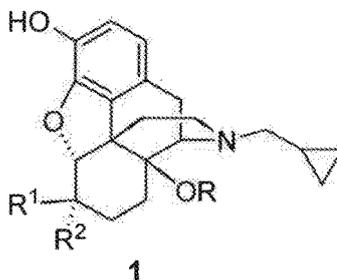
Stinchcomb, A. L., et al, "Straight-chain naltrexone ester prodrugs: Diffusion and concurrent esterase biotransformation in human skin". Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 91, número 12, 1 de diciembre de 2002, páginas 2571-2578 describe la administración de naltrexona a través de la piel humana usando profármacos de éster de alquilo lipofílico de la misma. Se sintetizaron y evaluaron profármacos de éster de naltrexona-3-alquílico de cadena lineal de 2-7 carbonos en la longitud de la cadena y se descubrió que la cantidad de fármaco detectada en la piel era significativamente mayor después del tratamiento con las soluciones de profármacos en comparación con el tratamiento con base de NTX.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos derivados de 14-hidroxiopoximorfinano predominantemente antagonistas de MOP (naltrexona (**1a**), nalmeveno (**1c**), β -naltrexol (**1b**) y desoxonaltrexona (**1d**)) que no tienen una afinidad mensurable por el receptor de NOP se pueden convertir en derivados por acilación o alquilación del grupo 14-hidroxilo en ligandos que tienen una afinidad sustancial por NOP. Como esto se logra mientras los nuevos ligandos retienen una alta afinidad por los receptores opioides clásicos, su potencial como analgésicos con un riesgo de abuso muy bajo o como agentes de prevención de recaídas para recuperar adictos a opioides, a cocaína y a alcohol, y como tratamientos para la depresión, está notablemente mejorado.

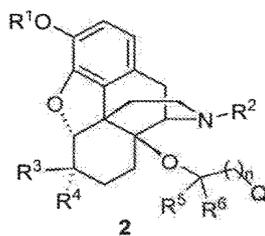
La presente invención se refiere a ésteres y éteres C14 de naltrexona, naltrexol (β - y α -naltrexol), desoxonaltrexona y nalmeveno, especialmente "ésteres" de arilcanoilo y "éteres" de arilalquilo, que tiene una afinidad sustancial por los receptores de NOP y, preferentemente, una eficacia significativa para estos receptores. Los compuestos más útiles de la invención también tienen una eficacia baja o muy baja en MOPr y KOPr con mayor eficacia en NOPr. Aquellos con muy baja eficacia en MOP y KOP con algún efecto agonista en NOP (por ejemplo, **1e**) pueden ser útiles como agentes para prevenir la recaída en la recuperación de adictos a opiáceos, cocaína y alcohol, y también como antidepresivos. Los compuestos de la invención con alta afinidad y eficacia sustancial para NOP junto con una modesta eficacia de MOP y baja eficacia para KOP (por ejemplo, **1f**) son prometedores como analgésicos con muy bajo potencial de abuso, menor que la de la buprenorfina, particularmente como tratamientos para el dolor neuropático e hiperalgesia. Pueden ser posibles sustitutos de la buprenorfina como tratamientos para el abuso/adicción a los opiáceos nuevamente, y tienen la ventaja de un menor riesgo de abuso.

Los presentes inventores han descubierto que la región del espacio ocupada por el grupo t-butilo de la buprenorfina es clave para una buena actividad del receptor de NOP y han descubierto que a esta región también pueden acceder ciertos grupos acilo y alquilo unidos al oxígeno C14 de los ligandos antagonistas naltrexona, nalmeveno, β -naltrexol y desoxonaltrexona. Esto representa un método novedoso para introducir una afinidad por NOPr sustancial a estas series que se sabe que muestran una afinidad insignificante por los receptores de NOP.



- (a) R=H; R¹, R² es =O naltrexona
 (b) R=H; R¹=OH, R²=H β -naltrexol, (b') R=H; R¹ = H, R²=OH α -naltrexol
 (c) R=H; R¹, R² es =CH₂ nalmeveno
 (d) R=R¹=R² = H, desoxonaltrexona
 (e) R¹, R² es =O; R es CO(CH₂)₂-4-CH₃OC₆H₄ Ejemplo 12, Tabla 1
 (f) R¹, R² es =O; R es CO(CH₂)₂C₆H₅ Ejemplo 11, Tabla 1
 (g) R¹, R² es =O; R es CO(CH₂)₃C₆H₅ Ejemplo 27

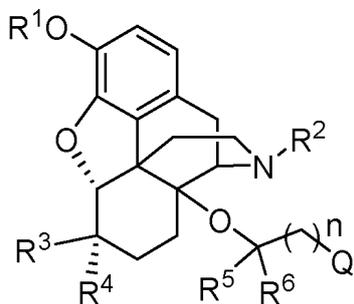
De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula 2:



en la que

- 5 R¹ es H o metilo;
 R² es alquilo C₃₋₅, alquenido C₃₋₅ o cicloalquil C₃₋₅alquilo-C₁₋₂;
 R³ y R⁴ son juntos =O o =CH₂;
 R⁵ y R⁶ son juntos =O;
 n es 1-4; y
- 10 Q es fenilo o heteroarilo de 5-6 átomos en el anillo con al menos un átomo seleccionado de N, O o S;
 en la que cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q, en la que cada uno de R^Q se seleccionan de forma independiente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃, OH, alquiloxi C₁₋₃, -NH₂, -NHR⁷ o NR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ son, independientemente, alquilo C₁₋₃; o dos R^Q adyacentes juntos forman un resto -O-(CH₂)_m-O-, en el que m es 1, 2 o 3;
- 15 con la condición de que:
 cuando n es 1, Q no es fenilo no sustituido;
 y a sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

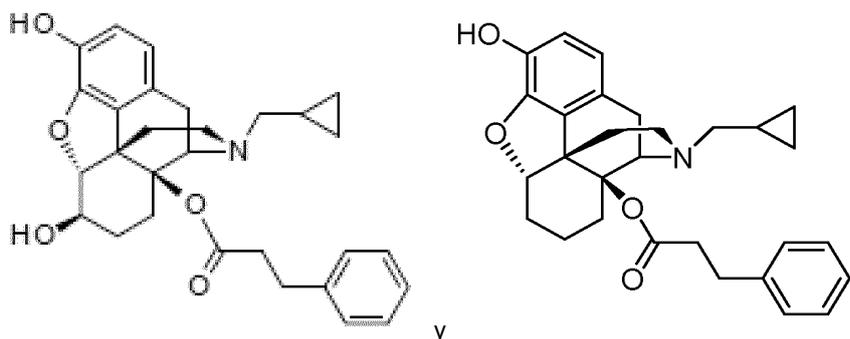
- 20 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre compuestos de fórmula 2':



25 2'

en la que:

- 30 R¹ es H o metilo;
 R² es alquilo C₃₋₅, alquenido C₃₋₅ o cicloalquil C₃₋₅ alquilo-C₁₋₂;
 uno de R³ y R⁴ es H y el otro es OH, o ambos son H;
 R⁵ y R⁶ son ambos H;
 n es 1-4; y
- 35 Q es fenilo o heteroarilo de 5-6 átomos en el anillo con al menos un átomo seleccionado de N, O o S;
 en la que cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q, en la que cada uno de R^Q se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃, OH, alquiloxi C₁₋₃, -NH₂, -NHR⁷ y NR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ son, independientemente, alquilo C₁₋₃; o dos R^Q adyacentes juntos forman -O-(CH₂)_m-O-, en el que m es 1, 2 o 3.
- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en



De acuerdo con aún otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de cualquier aspecto previo, una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis del dolor, hiperalgesia, adicción, trastornos por abuso de sustancias, estrés, anorexia, ansiedad, depresión, tos, asma, hipertensión, trastornos de la movilidad gastrointestinal, retención de agua, un trastorno cognitivo o un trastorno locomotor.

Finalmente, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquier aspecto anterior y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención describe un método no reivindicado para modular la actividad del receptor de nociceptina (NOP), comprendiendo el método la etapa de poner en contacto NOP con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 2 como se describe en el presente documento.

El método puede ser *in vitro* o *in vivo*.

La modulación puede ser la activación de los receptores de NOP junto con los receptores de MOP o puede ser la activación selectiva de los receptores de NOP combinados con una actividad agonista baja o nula en los receptores de MOP y KOP; es decir, un perfil de:

- (i) agonista parcial de MOP/agonista parcial del receptor de NOP y actividad antagonista de KOP; o
- (ii) actividad antagonista de MOP y KOP y actividad agonista parcial de NOP.

La modulación puede ser *in vitro* o *in vivo*. La modulación puede producir un efecto farmacológico. En consecuencia, la presente invención proporciona además un método para producir un efecto farmacológico *in vivo*, comprendiendo el método poner en contacto el receptor de NOP con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 2 como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la modulación es la activación selectiva de los receptores de NOP con respecto a los receptores opioides mu (MOP) y los receptores opioides kappa (KOP), teniendo el compuesto una actividad agonista de NOP significativa combinada con actividad antagonista en MOP y KOP.

En otras realizaciones, la modulación es la activación de los receptores de NOP combinados con la activación en los receptores opioides mu (MOP), teniendo el compuesto una actividad agonista de NOP significativa combinada con baja actividad agonista en MOP y actividad antagonista en los receptores opioides kappa (KOP).

Actividad agonista de NOP significativa, como se usa en el presente documento, se refiere a una estimulación de aproximadamente el 20 % o más de los receptores de NOP, en relación con el agonista estándar de nociceptina.

La presente invención describe el uso de un compuesto de fórmulas 2 y 2' como se describe en el presente documento en un método no reivindicado de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

El método puede ser para el tratamiento o la profilaxis del dolor, especialmente dolor neuropático e hiperalgesia; abuso y dependencia de opiáceos. El método puede ser para el tratamiento de la depresión, ansiedad, estrés y la prevención de recaídas del abuso de sustancias, especialmente de opiáceos, cocaína y alcohol.

La presente invención también describe métodos de tratamiento no reivindicados para enfermedades, afecciones y trastornos como se describe en el presente documento usando compuestos de las fórmulas 2 y 2' como se describe en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. La figura 1 muestra el efecto de **11** intratecal sobre la hiperalgesia térmica inducida por carragenano medida por la latencia de retirada de la pata (Figura 1a) y el efecto antihiperálgico (Figura 1b).

Figura 2. La figura 2 muestra el efecto del pretratamiento con antagonistas de los receptores de MOP y NOP sobre la reversión inducida **11** de la hiperalgesia térmica.

5

Descripción detallada de la invención

Las siguientes opciones y preferencias se aplican independientemente y en cualquier combinación a todas las fórmulas descritas en el presente documento, excepto cuando dicha combinación esté expresamente prohibida o claramente inadmisibles.

10

El grupo R¹

R¹ puede ser hidrógeno o metilo. Preferentemente, R¹ es hidrógeno.

15

El grupo R²

En los compuestos de la invención, R² se puede seleccionar entre alquilo C₃₋₅, alqueno C₃₋₅ o cicloalquilo C₃₋₅ alquilo-C₁₋₂.

20

Los ejemplos de alquilo C₃₋₅ incluyen, aunque sin limitación, n-propilo, n-butilo, iso-butilo e isopentilo. Los ejemplos de alqueno C₃₋₅ incluyen, aunque sin limitación, alilo, metalilo (CH₂C(CH₃)=CH₂), crotilo (CH₂CH=CHCH₃) y dimetilalilo (CH₂CH=C(CH₃)₂). Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₅alquilo-C₁₋₂ incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

25

Preferentemente, R² es alilo o ciclopropilmetilo, lo más preferentemente ciclopropilmetilo.

El grupo o grupos R³ y R⁴

30

R³ y R⁴ pueden ser, juntos, =O (derivados de naltrexona), pueden ser, junto, CH₂ (derivados de nalmefeno), ambos pueden ser H (derivados de desoxonaltrexona) o uno puede ser H y el otro OH (derivados de natrexol).

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son juntos = O o CH₂, o uno es H y el otro es OH.

35

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son, juntos, =O o CH₂.

En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son = O o uno es H y el otro es OH.

40

Donde uno de R³ y R⁴ es H y el otro es OH, preferentemente R³ es H.

El grupo o grupos R⁵ y R⁶

La presente invención se refiere a ésteres C₆ (R⁵ y R⁶ juntos son = O) y éteres (R⁵ y R⁶ son ambos H).

45

En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ juntos son =O. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ son ambos H.

La cadena (CH₂)_n

50

n puede ser 1,2, 3 o 4. Preferentemente, n es 1,2, o 3, y n puede, por ejemplo, ser 1 o 2, o 2 o 3. Lo más preferentemente, n es 2.

El grupo Q

55

En algunos compuestos de la invención, Q es fenilo o heteroarilo. Opcionalmente, Q está sustituido con uno o dos grupos R^Q.

En algunos compuestos preferidos, Q es un fenilo sustituido. Q puede seleccionarse entre fenilo 2,3-disustituido, fenilo 2,4-disustituido, fenilo 2,5-disustituido, fenilo 2,6-disustituido, fenilo 3,4-disustituido, fenilo 3,5-disustituido, fenilo 2-sustituido, fenilo 3-sustituido o fenilo 4-sustituido, en el que cada sustituyente es un sustituyente R^Q. En algunas realizaciones preferidas, Q es un fenilo monosustituido.

60

En otros compuestos preferidos, y según lo permitido en el presente documento, Q es fenilo no sustituido.

65

En otros compuestos preferidos, Q es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q. Heteroarilo, como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen,

aunque sin limitación, furanilo, pirrolilo, tienilo, imidazoilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo y piperazinilo.

5 En algunos compuestos descritos en el presente documento, Q puede ser alquilo ramificado o alqueno ramificado de 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₃₋₆ ramificado incluyen, aunque sin limitación, isopropilo (CH(CH₃)₂), isobutilo (CH₂CH(CH₃)₂), sec butilo (CH(CH₃)CH₂CH₃), isopentilo (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), neopentilo (CH₂C(CH₃)₃) y neohexilo ((CH₂)₂C(CH₃)₃). Preferentemente, Q es alquilo ramificado, siendo preferentes isopropilo, isobutilo y sec-butilo.

10 Se apreciará que los compuestos de la invención tienen el grupo -(CR⁵R⁶)-(CH₂)_n-Q, esto es, cuando Q es alquilo ramificado, el alquilo ramificado se une a una cadena de alquilo. Por ejemplo, cuando R⁵ y R⁶ juntos son =O, n = 2 y es Q es isopropilo, el grupo hidroxilo está sustituido con -(CO)-CH₂CH₂CH(CH₃)₂. De manera similar, cuando R⁵ y R⁶ son, ambos, H, n = 2 y es Q es isopropilo, el grupo hidroxilo está sustituido con -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂.

15 El grupo R^Q

Cada R^Q puede seleccionarse independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃, OH, alquiloxi C₁₋₃, -NH₂, -NHR⁷ o NR⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸ son independientemente alquilo C₁₋₃; o dos R^Q adyacentes juntos forman un resto -O-(CH₂)_m-O-, en el que m es 1, 2 o 3. Halógeno como se usa en el presente documento se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I).

20 Preferentemente, cada R^Q se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃, OH o alquiloxi C₁₋₃, o dos R^Q juntos forman un resto -O-(CH₂)_n-O-.

25 Más preferentemente, cada R^Q se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, CF₃, metoxi o hidroxilo.

Algunos compuestos particularmente preferidos de fórmula 2 se describen a continuación. Las siguientes preferencias para los sustituyentes presentes en los compuestos pueden estar presentes en cualquier combinación o permutación.

30 En algunos compuestos preferidos de fórmulas **3**, **4**, **4'**, **5** y **6** R¹ es H, R² es n-propilo, alilo o ciclopropilmetilo, n es 1-3, Q es fenilo opcionalmente mono o disustituido con grupos halógeno, metilo o metoxi, excepto que en las estructuras 3 y 5 cuando n es 1, el grupo fenilo está sustituido con al menos 1 sustituyente.

35 En algunos otros compuestos preferidos de fórmulas **7**, **7'**, **8** y **9** R¹ es H, R² es n-propilo, alilo o ciclopropilmetilo, n es 2 y Q es fenilo opcionalmente mono o disustituido con grupos halógeno, metilo o metoxi.

En un compuesto especialmente preferido de fórmula **3**, R¹ es H, R² es ciclopropilmetilo, n es 2 y Q es fenilo.

40 **Otras formas incluidas:** En las descripciones de compuestos anteriores se incluyen sales, solvatos y formas protegidas (incluidos los profármacos) de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N+HR¹R²), una sal o un solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de clorhidrato, así como las formas protegidas convencionales de un grupo amino. De manera similar, una referencia a un grupo hidroxilo fenólico también incluye la forma aniónica (-O⁻), una sal o un solvato de la misma, así como formas protegidas convencionales de un grupo hidroxilo.

45 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se tratan en Berge et al., J Pharm. Sci, 66, 1-19 (1977).

50 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede definir oportunamente como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

55 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, pertenece a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco está inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas. No se reivindican las formas de profármacos.

60 Por ejemplo, algunos profármacos no reivindicados son ésteres lábiles del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para dar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación del grupo hidroxilo fenólico.

65

Uso de los compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención son compuestos farmacológicamente activos, específicamente agonistas/antagonistas parciales del receptor activo de opioides y de NOP. En consecuencia, la presente invención se refiere a compuestos que muestran una actividad significativa de NOP, especialmente en combinación con una eficacia baja o muy baja en los receptores μ y κ de opioides.

El receptor de NOP es un receptor acoplado a proteína G que tiene una homología significativa con los receptores opioides clásicos; sin embargo, ninguno de los ligandos de opioides endógenos muestra alta afinidad por NOP. El ligando endógeno para este receptor, nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ) (Reinscheid et al. 1995), es un péptido de 17 aminoácidos que tiene similitud de secuencia con los péptidos opioides, particularmente dinorfina, pero en sí mismo no tiene una gran afinidad por otros receptores opioides. Varios estudios han demostrado que el receptor de NOP puede desempeñar un papel importante en la regulación del dolor (Mogil et al., 1996), el sistema cardiovascular (Gumusel et al., 1997), la tolerancia a los opioides (Ueda et al., 1997), el aprendizaje y la memoria (Manabe 1998), la anorexia (Pomoi et al.), la ansiedad (Jenck et al., 1997) y otros (Champion et al., 1997). La evidencia farmacológica emergente sugiere que los agonistas de los receptores de NOP pueden ser útiles para el tratamiento de la adicción, el estrés, la anorexia, la ansiedad, la tos, el asma y los agonistas periféricos pueden tener utilidad en el tratamiento de la hipertensión, el trastorno de la motilidad gastrointestinal y la retención de agua. De manera similar, los antagonistas de los receptores de NOP (véase, por ejemplo, Florin et al., 1996 y Goeldner et al. 2009) pueden ser útiles para mejorar la función cognitiva y en el tratamiento de trastornos locomotores y depresión.

Datos preclínicos y clínicos que sugieren un papel para los antagonistas de los receptores de KOP en el tratamiento de varias drogas de abuso y trastornos psiquiátricos concurrentes. Estos estudios incluyen la capacidad de los antagonistas de KOP para bloquear la potenciación inducida por el estrés de la preferencia de lugar de cocaína (McLaughlin, Marton-Popovici et al. 2003) y para bloquear el restablecimiento inducido por el choque de la conducta de autoadministración de cocaína (Beardsley, Howard et al. 2005, Redila y Chavkin 2008). En ratas, también se ha demostrado que los antagonistas del receptor de KOP atenúan de forma selectiva la autoadministración dependiente de etanol mientras se deja intacta la autoadministración no dependiente de etanol (Walker y Koob 2007), lo que concuerda con los hallazgos anteriores de una disminución en la autoadministración de alcohol en ratones deficientes en el receptor de KOP (Kovacs, Szakall et al. 2005).

Se ha demostrado que la naltrexona, predominantemente un antagonista del receptor de MOP, es efectivo tanto a corto como a medio plazo para prevenir la recaída en el consumo de alcohol, particularmente cuando se combina con tratamiento psicossocial (Rosner, Hackl-Herrwerth et al. 2010). Inteen reposo, el efecto positivo en la prevención de la recaída al alcohol se mantiene en individuos con doble dependencia o abuso de cocaína/alcohol (Hersh, Van Kirk et al. 1998), lo que avala un papel para el antagonismo del receptor de MOP en la reducción de la ingesta de alcohol en la comunidad de uso de varias drogas.

En química medicinal, es deseable desarrollar ligandos con una actividad cada vez más finamente ajustada para objetivos particulares a fin de aumentar la eficacia y disminuir la posibilidad de efectos secundarios. En consecuencia, la presente invención proporciona compuestos que tienen un perfil de afinidad mixto en los receptores opioides y NOP y que tienen: (i) Actividad de agonista parcial de MOP/agonista parcial del receptor de NOP y antagonista de KOP o (ii) actividad de antagonista de MOP y KOP y actividad de agonista parcial de NOP.

Los compuestos que exhiben actividades agonistas de los receptores MOP y NOP en combinación pueden ser potencialmente analgésicos con bajo potencial de abuso y menos desarrollo de tolerancia que otros opioides usados convencionalmente. Los compuestos de este tipo también pueden ser útiles en el tratamiento del abuso de opiáceos. Los ejemplos de la presente invención incluyen **11**, **16** y **17**.

Los compuestos que exhiben actividad antagonista del receptor de MOP/KOP más actividad agonista parcial del receptor de NOP pueden ser potencialmente útiles para la prevención de recaídas en el consumo de drogas en adictos en recuperación y en el tratamiento de trastornos de tipo depresión y ansiedad. Los compuestos de la presente invención incluyen **12**, **13** y **14**.

Asimismo, para comprender mejor el papel de los ligandos mixtos en los receptores de NOP y opioides, es necesario proporcionar varios nuevos andamios capaces de proporcionar información sobre los bolsillos de unión del ligando receptor, su mecanismo subyacente y respuesta farmacológica. La presente invención aborda esta necesidad.

La presente invención proporciona compuestos activos para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. Un método de este tipo puede comprender administrar a tal sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

El término "tratamiento", cuando se usan en el contexto del tratamiento de una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, la mejora de la afección y la cura de la

afección. El tratamiento como medida preventiva, es decir, profilaxis, también está incluido.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a esa cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento del dolor, hiperalgesia, adicción, trastornos por abuso de sustancias, estrés, depresión, anorexia, ansiedad, tos depresiva, asma, hipertensión, trastornos de la movilidad gastrointestinal, retención de agua, un trastorno cognitivo o un trastorno locomotor. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para mejorar la función cognitiva. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de sujetos con antecedentes de abuso de sustancias, o se sabe que corren el riesgo de desarrollar un problema de abuso de sustancias. Tal problema de abuso de sustancias puede ser dependencia o adicción.

En algunas realizaciones, la sustancia de la que se abusa es un narcótico, por ejemplo, heroína o morfina. La sustancia de la que se abusa puede ser cocaína u otro estimulante, o puede ser alcohol. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la prevención de recaídas en la recuperación de los abusadores de estas sustancias. Se apreciará que el abuso de sustancias puede hacer referencia al abuso de una o más de una, de estas sustancias.

Cabe señalar que en todos los aspectos anteriores de la presente invención, el compuesto representado por las fórmulas 2 y 2' puede administrarse con un agente terapéutico adicional, ya sea mediante la formulación conjunta con el agente terapéutico adicional o al proporcionarse en forma de un kit que contiene cada agente formulado por separado para administración secuencial o simultánea. En una realización preferida, el agente terapéutico adicional es un opioide, por ejemplo, morfina. La administración conjunta o secuencial de un compuesto de la invención puede ayudar a mejorar los efectos secundarios negativos asociados con el agente terapéutico adicional.

Administración

El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémicamente/periféricamente o en el lugar de la acción deseada, incluyendo, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); tópica (incluyendo, por ejemplo, transdérmico, intranasal, ocular, bucal y sublingual); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal; vaginal; parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto puede ser un eucariota, un animal, un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) que comprende al menos un compuesto activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales, tal como se describe en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los vehículos, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

- 5 Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima los compuestos activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto.
- 10 Las formulaciones pueden estar en forma de líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, jarabes, comprimidos, pastillas, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, supositorios, pesarios, pomadas, geles, pastas, cremas, pulverizaciones, brumas, espumas, lociones, aceites, bolos, electuarios o aerosoles.
- 15 Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto activo; como polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; como un bolo; como un electuario; o como una pasta.
- 20 Un comprimido puede fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el compuesto activo en forma fluida como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno y calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activa o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico). Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.
- 25 30 35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) pueden formularse como un ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, pulverización, aerosol, o aceite. Como alternativa, una formulación puede comprender un parche o un apósito tal como un vendaje o emplastro adhesivo impregnado con compuestos activos y opcionalmente uno o más excipientes o diluyentes.
- 40 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen los lentes que comprenden el compuesto activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el compuesto activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el compuesto activo en un vehículo líquido adecuado.
- 45 Las formulaciones adecuadas para administración tópica también incluyen gotas oculares, en las que el compuesto activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto activo.
- 50 Las formulaciones adecuadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se toma de la manera en que se administra el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido para administración como, por ejemplo, aerosol nasal, gotas nasales, o mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del compuesto activo.
- 55 Las formulaciones adecuadas para administración por inhalación incluyen aquellas presentadas como una pulverización en aerosol de un paquete presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.
- 60 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica a través de la piel incluyen ungüentos, cremas y emulsiones. Cuando se formula en una pomada, el compuesto activo puede emplearse opcionalmente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los compuestos activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o
- 65

penetración del compuesto activo a través de la piel. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

5 Cuando se formula como una emulsión tópica, la fase oleosa puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (también conocido como un agente emulsionante), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizador (o estabilizadores) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

15 Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación es a base de lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usarán en formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferentes. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas.

20 Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyendo cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica, incluyen soluciones isotónicas acuosas y no acuosas, libres de pirógenos, soluciones de inyección estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes, y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o uno o más órganos. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto activo en la solución es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. Las formulaciones pueden estar en forma de liposomas u otros sistemas microparticulados que están diseñados para dirigir el compuesto activo a los componentes de la sangre o a uno o más órganos.

45 *Dosificación*

Se apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos activos, y las composiciones que comprenden los compuestos activos, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, aunque no de forma limitativa, la actividad del compuesto especial, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales usados en combinación, y la edad, el sexo, el peso, la dolencia, la salud en general y el historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, aunque será generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consiguen el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

60 La administración *in vivo* puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico.

65 En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto precursor y, por

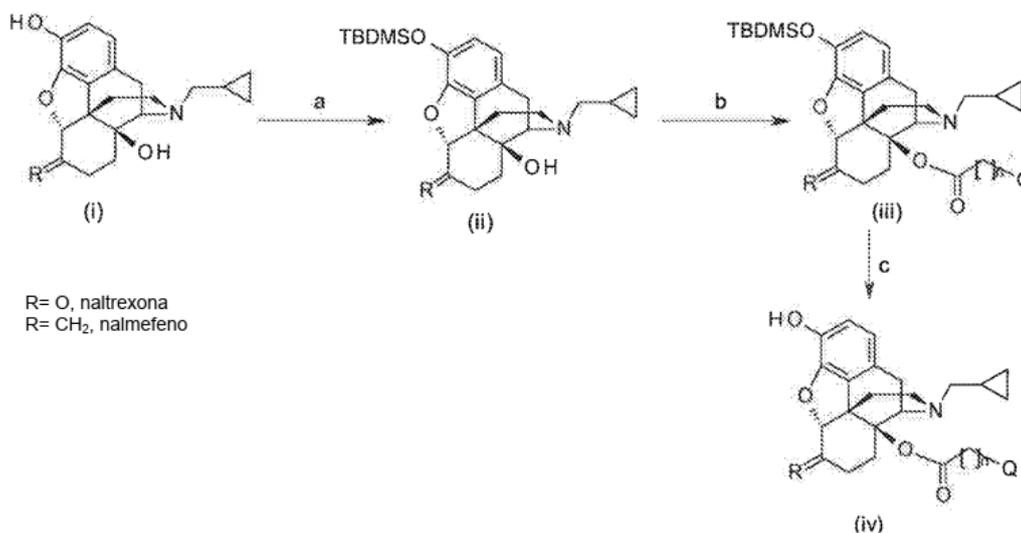
lo tanto, el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

Síntesis

5 Estrategia de síntesis: Los compuestos de la invención pueden sintetizarse usando una metodología conocida por el experto. Los métodos adecuados incluyen, aunque sin limitación, los tratados en el presente documento. Las modificaciones y desarrollos adecuados de los métodos descritos en esta solicitud serán conocidos por el experto en la materia. En general, los derivados de éster descritos en el presente documento se preparan, preferentemente, a partir de su estructura original (ésteres de naltrexona a partir de naltrexona, ésteres de nalmefeno a partir de nalmefeno, ésteres de desoxonaltrexona a partir de desoxonaltrexona y ésteres de naltrexol a partir de naltrexol) protegiendo primero cualquier grupo o grupos hidroxilo en la molécula que no sea el hidroxilo C14, luego esterificando en el C14-hidroxilo y, luego, desprotegiendo los otros hidroxilos. Nalmefeno, 6-desoxonaltrexona y los naltrexoles (α y β) se pueden preparar cada uno a partir de naltrexona por métodos estándar. Los derivados de éster descritos en el presente documento se preparan por una ruta similar, pero el grupo hidroxilo fenólico en C3 en cada una de las estructuras parentales está normalmente protegido como el éter metílico. Así, el éter metílico de naltrexona permite el acceso a los ésteres de 3-O-metilo de nalmefeno, 6-desoxonaltrexona y α - y β -naltrexol y, por lo tanto, a sus ésteres C14-O. Las variaciones en el sustituyente N se pueden lograr fácilmente utilizando la química conocida de oxicodona. Esto puede ser N-desalquilado a noroxicodona y, después, alquilado para dar el N-sustituyente deseado. Los ésteres C14-O se fabrican a partir de este material, mientras que la 3-O-desmetilación de la noroximorфона N-alquilada permite el acceso a los ésteres correspondientes.

La síntesis de ésteres de naltrexona y nalmefeno puede comenzar con naltrexona o nalmefeno (i). Para permitir la esterificación selectiva del grupo 14-hidroxi, el grupo 3-hidroxi de (i) puede protegerse utilizando métodos y reactivos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando un grupo protector de sililo, tal como un grupo *tert*-butildimetilsililo. Se pueden prever otros grupos protectores adecuados. Para facilitar una reacción de esterificación limpia con naltrexona, el carbonilo C6 puede ser, pero no necesariamente, protegidos, por ejemplo, como un cetal cíclico o similar. La esterificación en C14 se puede lograr utilizando el anhídrido de ácido apropiado o cloruro de acilo. Los anhídridos de ácido adecuados pueden prepararse a partir del ácido carboxílico y trifosgeno apropiados. El (los) grupo(s) protector(es) pueden eliminarse utilizando métodos apropiados conocidos en la técnica.

En la siguiente síntesis representativa (Esquema 1), el grupo 3-hidroxi de naltrexona y nalmefeno (i) se protege selectivamente usando cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol, seguido de esterificación C14 con el anhídrido de ácido apropiado. A continuación, la desprotección usando TBAF proporciona el éster C14 deseado.

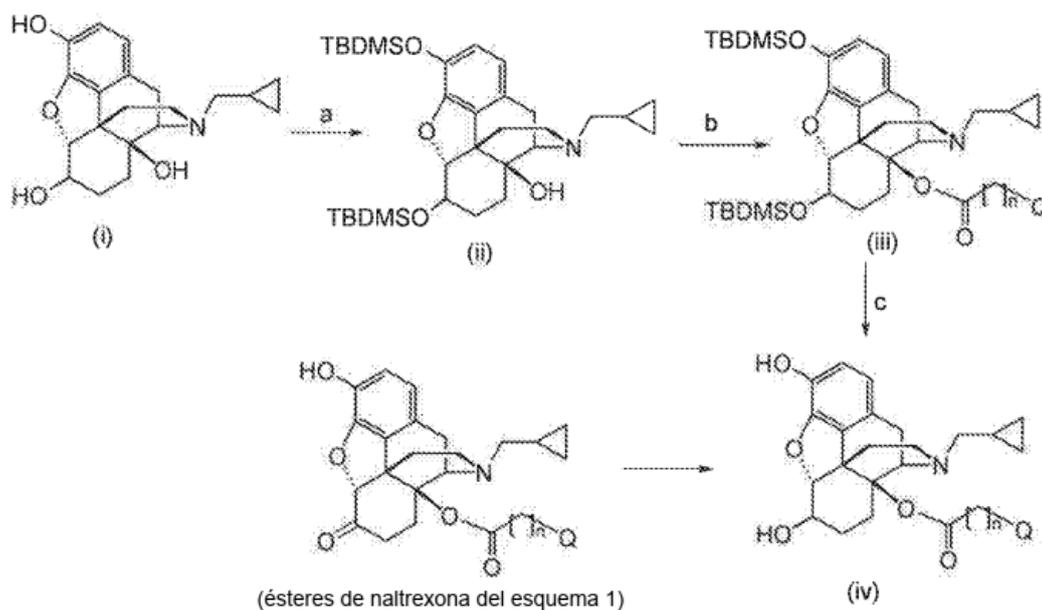


35

Esquema 1: *Reactivos y condiciones:* a) TBDSMCl, Imidazol, DCM, RT; b) (Q-(CH₂)_n-CO)₂O, PhMe, 125 °C; c) TBAF.

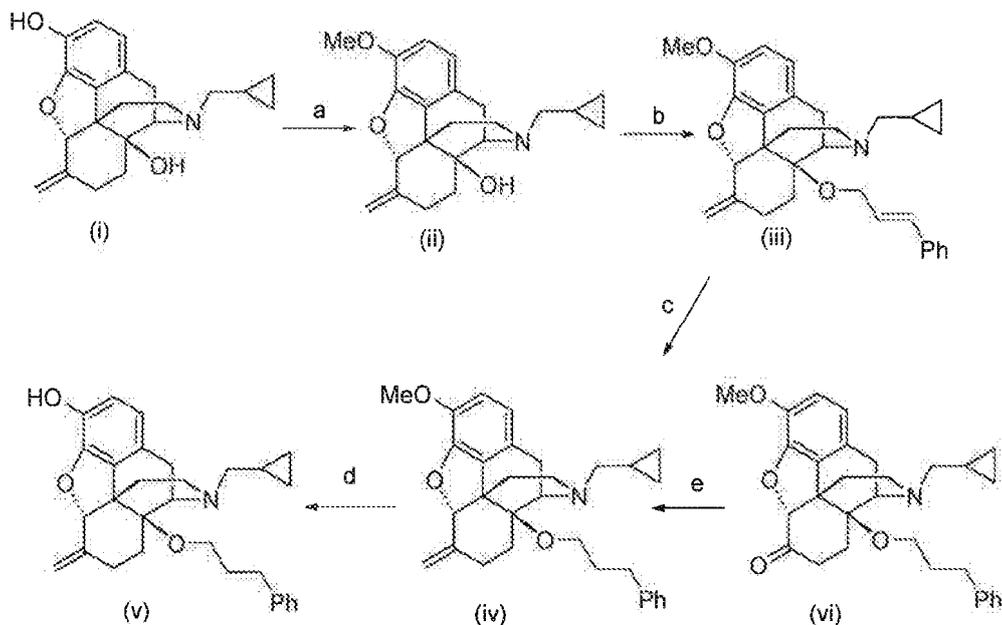
40 Los ésteres C14 de los naltrexoles (α y β) pueden prepararse a partir del naltrexol apropiado protegiendo primero los grupos 3 y 6-hidroxi, por ejemplo como sus éteres TBDMS. El C14-OH puede esterificarse después usando un agente acilante apropiado, por ejemplo, un anhídrido, antes de la desprotección de los grupos protectores 3 y 6. Una síntesis representativa se muestra en el Esquema 2. Los ésteres de los naltrexoles también se pueden preparar por reducción de los correspondientes ésteres de naltrexona (Esquema 2).

45



Esquema 2: *Reactivos y condiciones:* a) TBDMSCl, Imidazol, DCM, RT; b) $(Q-(CH_2)_n-CO)_2O$, PhMe, 125 °C; c) TBAF.

- 5 Se pueden emplear rutas similares para sintetizar éteres de nalmefeno y naltrexol. Las reacciones para la formación de éteres son conocidas y pueden incluir el desplazamiento de un grupo saliente, por ejemplo, un cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato en un sustrato adecuado, o mediante una reacción de Mitsunobu.
- 10 En la siguiente síntesis representativa de nalmefeno 14-O fenil propil éter, el grupo 3-hidroxilo está protegido como el éter metílico, a continuación, el C14-hidroxi se derivatiza usando bromuro de cinamilo antes de la hidrogenación al éter fenilpropílico y finalmente 3-O-desmetilación usando tribromuro de boro (Esquema 3). También se puede usar la alquilación directa de (ii) en el Esquema 3 con $Q-[CH_2]_n-CH_2$ en presencia de una base tal como NaH.

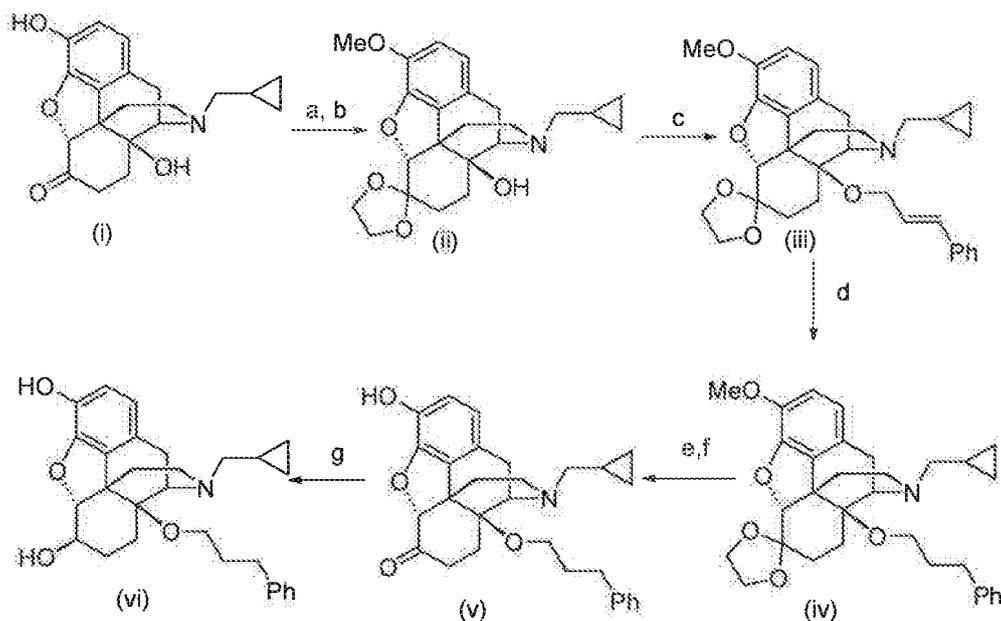


Esquema 3: *Reactivos y condiciones:* a) MeI, K_2CO_3 , acetona; b) Bromuro de cinamilo, NaH, THF, reflujo; c) H_2 , Pd/C; d) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; e) Sal de Wittig, n-BuLi, THF.

- 20 Los análogos de nalmefeno también se pueden obtener de los análogos de naltrexona correspondientes mediante el uso de una reacción de Wittig usando, por ejemplo, un metiltriphenilfosfonioilido generado a partir del bromuro de

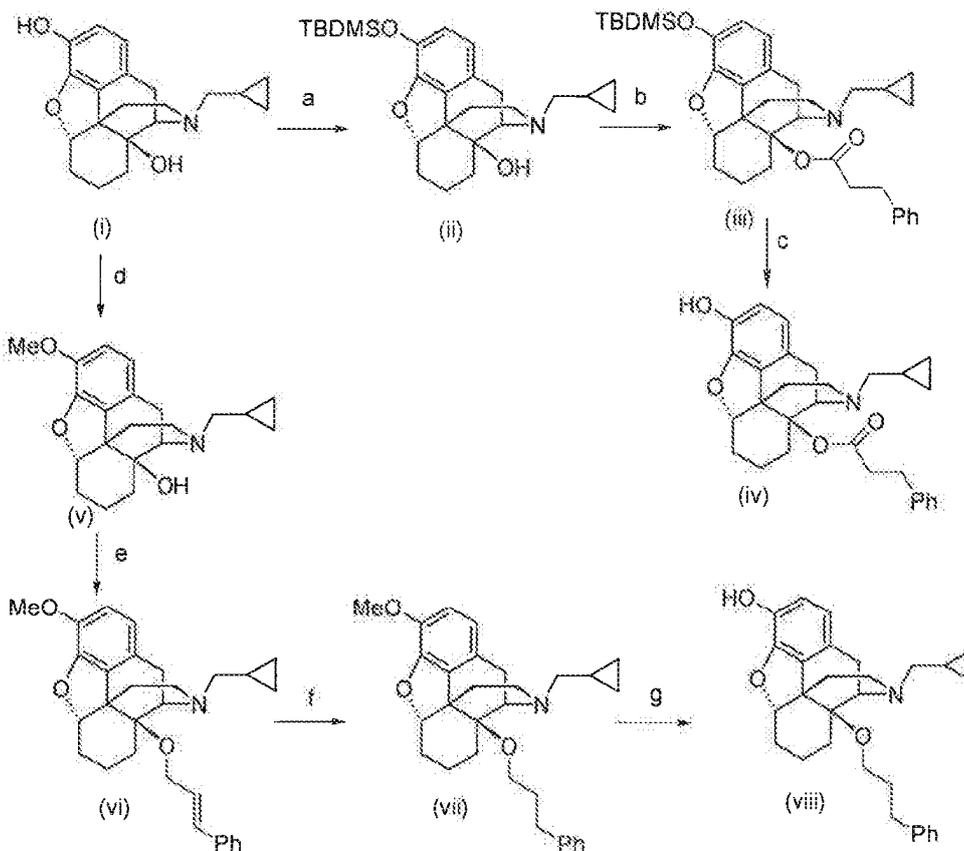
metiltrifenilfosonio y una base adecuada, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o metóxido de sodio o potasio o hidruro de sodio.

- 5 Los éteres de naltrexol se pueden preparar a partir del éster de naltrexona correspondiente utilizando métodos similares. En la siguiente síntesis representativa de 14-O fenilpropiléter de 6β-naltrexol, el grupo ceto C6 de naltrexona está protegido como el acetal y el grupo hidroxilo C3 está protegido como el éter metílico, a continuación, el C14-hidroxi se derivatizan usando bromuro de cinamilo antes de la hidrogenación en el éter de fenilpropilo (Esquema 4). La desprotección en C6 se logró con HCl ac. y, por último, 3-O-desmetilación usando tribromuro de boro. A continuación, el grupo 6-ceto se reduce al alcohol correspondiente. La reducción usando un agente reductor tal como NaBH₄ da acceso al 6α-epímero, mientras que la reducción con ácido formamidinsulfínico/NaOH da el 6β-epímero.
- 10



- 15 **Esquema 4:** *Reactivos y condiciones:* a) Glicol, CH₃SO₃H, 90 °C, 20 h; b) MeI; c) Bromuro de cinamilo, NaH, THF, reflujo; d) H₂, Pd/C; e) MeOH: HCl (6N) 1:1, reflujo; f) BBr₃, CH₂Cl₂; g) ácido formamidinsulfínico/NaOH

- 20 Los éteres y ésteres de 6-desoxonaltrexona se pueden preparar a partir de 6-desoxonaltrexona protegiendo primero el hidroxilo C3 como se describe para los ejemplos anteriores, antes de acilar o alquilar el hidroxilo C14. Las siguientes síntesis representativas ilustran esto para la formación del éter DE fenilpropilo y el éster de fenilpropanoílo (Esquema 5).



Esquema 5: Reactivos y condiciones: a) TBDSMCl, Imidazol, DCM, RT; b) (Ph(CH₂)₂CO)₂O, c) TBAF; d) MeI e) Bromuro de cinamilo, NaH, THF, reflujo; f) H₂, Pd/C; (g) BBr₃, CH₂Cl₂.

5

Preparación de 6-etileno cetal

El compuesto 6-ceto apropiado (10 mmol) se disolvió en 20 ml de etilenglicol en una atmósfera de N₂. Se le añadió gota a gota ácido metanosulfónico (0,94 ml, 14,5 mmol) con agitación constante y la reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de agua. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml), salmuera (50 ml) se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el producto del título que se recrystalizó en metanol (4,95 g).

Preparación de 3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]éter

A una solución del compuesto fenólico (10 mmol) en diclorometano (40 ml), se añadió metilimidazol (1,77 g, 26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos bajo N₂. Posteriormente se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,88 g, 12,5 mmol) en lotes pequeños y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x50 ml), se lavó con agua (2x40 ml), salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para obtener el producto del título que se recrystalizó en metanol (4,85 g).

Preparación de anhídridos de acilo.

A una solución de ácido fenilacético opcionalmente sustituido (2 mmol) en acetato de etilo anhidro (20 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) bajo una atmósfera de N₂. Después de 5 minutos de agitación, se añadió trifosgeno (0,10 g, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se pasó a través de Celite® y se concentró al vacío para obtener los anhídridos.

Preparación de 14-O-ésteres.

A una solución del compuesto 14-hidroxi, (por ejemplo, 3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]naltrexona etilencetal) (0,4 mmol) en tolueno anhidro, se añadieron anhídrido fenilacético opcionalmente sustituido (0,8 mmol) y DMAP

(0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de completar la reacción, se añadió bicarbonato de sodio saturado (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2x20 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para obtener un producto bruto que se purificó por cromatografía instantánea usando metanol:diclorometano (0,5:99,5).

5 Para la síntesis de 14-O-ésteres de α - y β -naltrexol, los grupos 3 y 6-OH se protegieron como su éter de TBDMS antes del procedimiento de 14-O-acilación.

10 Desprotección de éteres de TBDMS y etilencetal.

10 El sustrato (0,3 g) se disolvió en 6 ml (1:1) de solución de metanol:ácido clorhídrico (6 N) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml), se lavó con agua (2x25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía instantánea usando metanol:diclorometano:hidróxido de amonio (2:97,5:0,5).

15 Preparación de 14-O-ésteres de nalmeveno

20 A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (sal de Wittig) (194 mg, 0,48 mmol), en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-BuLi (300 μ l, 0,48 mmol), a -40 °C e inmediatamente el color se volvió naranja. Después de 30 minutos, el 14-O-éter adecuado de éter de naltrexona-3-OMe (por ejemplo, vi, esquema 3: 0,40 mmol) en THF (2 ml), se añadió gota a gota a -40 °C a la solución anterior y se agitó hasta que el color naranja desapareció. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución saturada de NH₄Cl (6 ml, y los productos se extrajeron con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El sólido crema resultante se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de columna de sílice Rf usando una máquina flash Rf Combi (30 %-50 % de acetato de etilo en hexano) R_f = 0,88 (30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃) que proporciona 14-(3'-fenilpropil) -nalmeveno (iv en el esquema 3) como un sólido de color blanco (47 %).

30 A una solución de este material (iv en el esquema 3) (0,11 mmol), en 1 ml, de CH₂Cl₂ se añadió una solución 1M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (0,65 ml), durante 10 minutos a -15 °C mientras se agita. Después de 5 minutos, se añadieron hielo ~ 1 g) y 0,6 ml de NH₃ concentrado y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Ejemplo 32 (22 %).

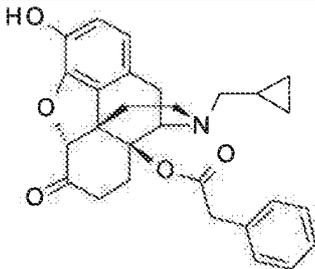
35 Preparación de 14-O-ésteres de 6 β -naltrexol

40 Al 14-O-éter de naltrexona adecuado (por ejemplo, v, esquema 4: 1,32 mmol), ácido formamidinsulfínico (5,29 mmol), NaOH ac. 2N (5 ml) se agitaron y se calentó a 65 °C bajo N₂. Después de 2 horas, se añadió NaOH ac. 3 N (0,5 ml). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante otras 2 horas y luego se enfrió. El pH de la solución de reacción se ajustó a 10-10,5 usando una solución saturada de cloruro de amonio. El producto precipitó como un sólido de color blanco y se separó por filtración. El ejemplo 31 se aisló como un sólido de color blanco (69 %).

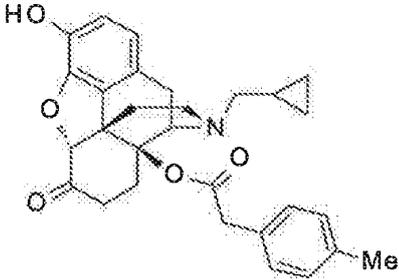
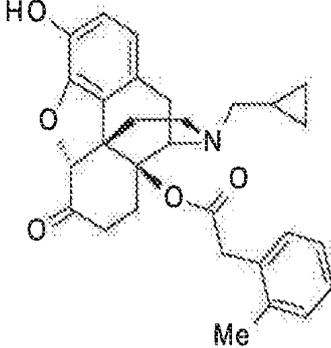
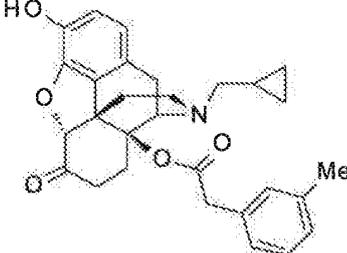
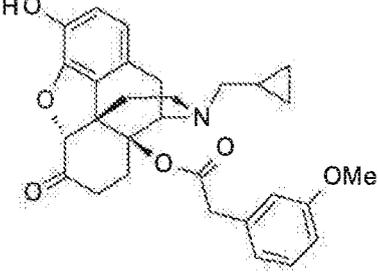
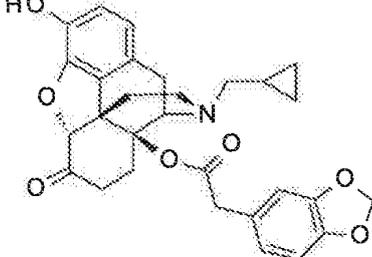
45 **Ejemplos**

Los siguientes son ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, tal como se describe en el presente documento.

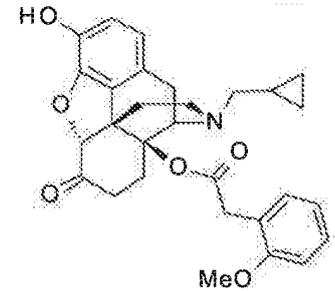
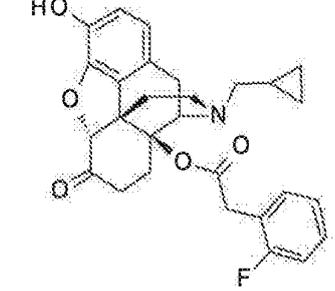
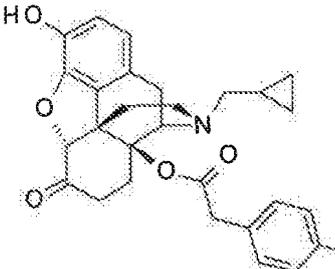
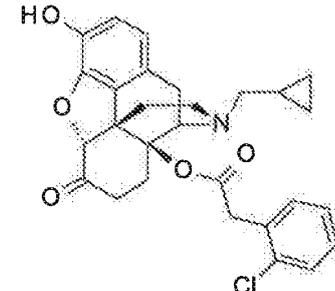
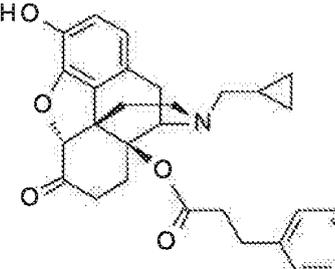
50 Se prepararon los siguientes compuestos:

N.º de compuesto	Estructura
1	

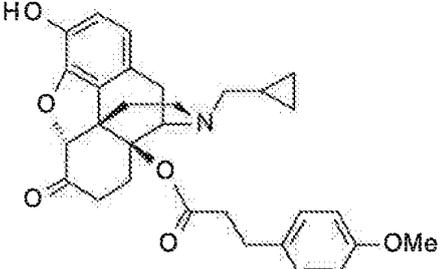
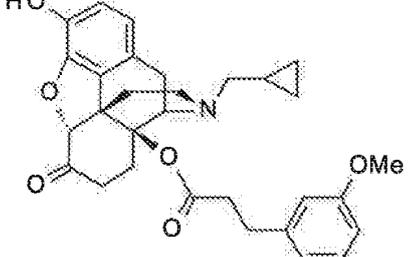
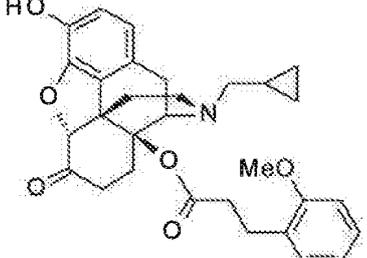
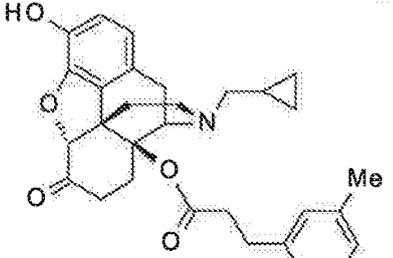
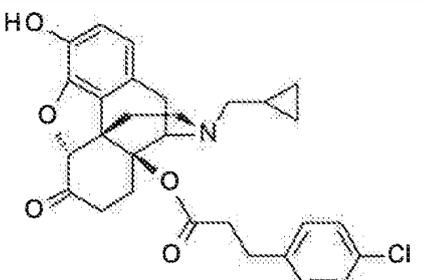
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	

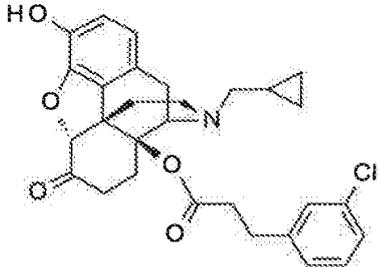
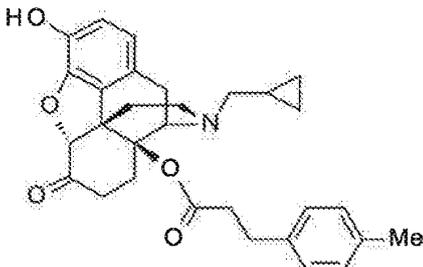
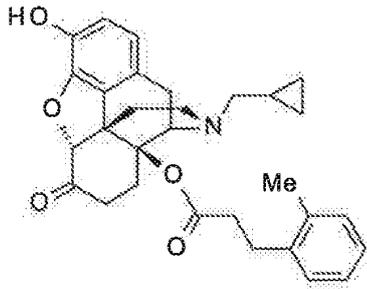
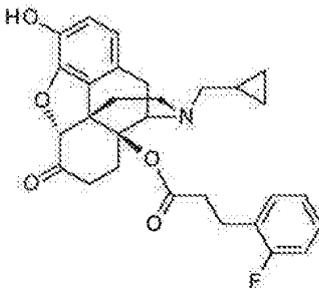
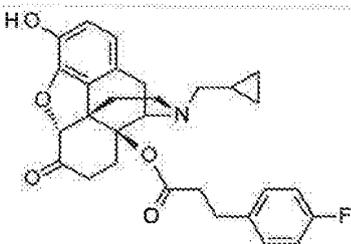
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	

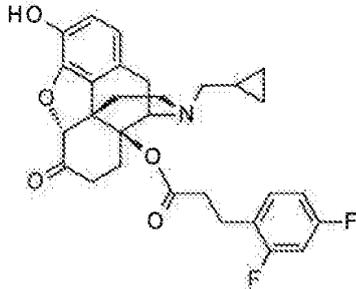
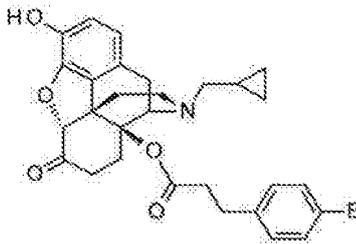
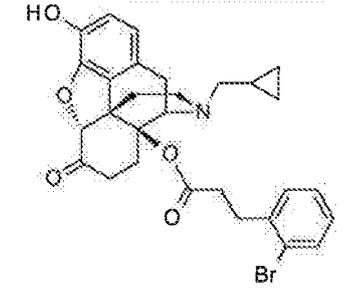
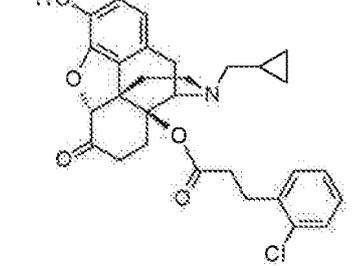
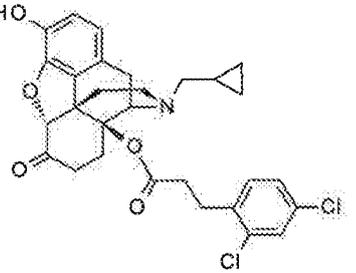
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
12	
13	
14	
15	
16	

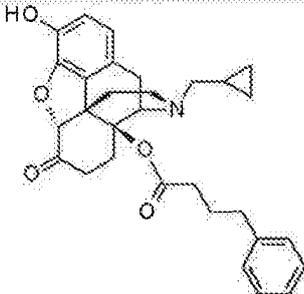
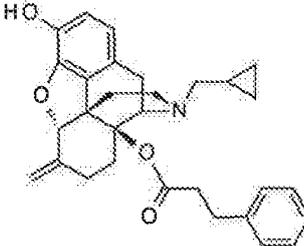
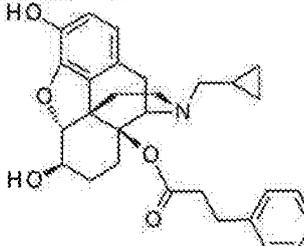
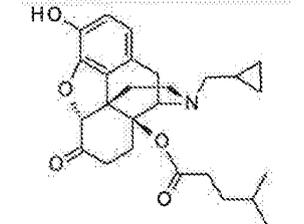
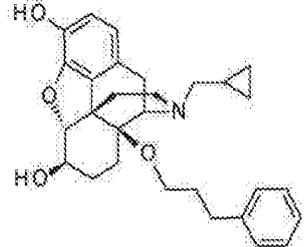
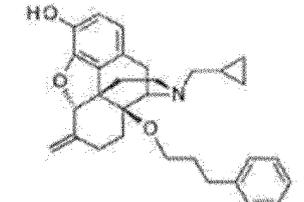
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
17	
18	
19	
20	
21	

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
22	
23	
24	
25	
26	

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	
32	

14β-fenilacetil-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfona (1) (no reivindicada)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,12 (2H, m), 0,51-0,54 (2H, m), 0,78-0,83 (1H, m), 1,41-1,45 (1H, m), 1,57 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,09-2,21 (2H, m), 2,23-2,52 (4H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 3,07 (1H, d, *J*=18,2 Hz), 3,77 (2H, m), 4,44 (1H, d, *J*=5,52 Hz), 4,51 (1H, s), 6,59 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,72 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,36-7,41 (3H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,81, 9,43, 23,13, 26,86, 29,99, 35,46, 42,91, 43,89, 51,21, 55,64, 59,51,82,88, 90,16, 117,95, 119,97, 125,18, 127,19, 128,07, 128,56, 129,41, 134,51, 138,72, 143,35, 170,19, 208,18. HRMS, m/z para (C₂₈H₃₀NO₅) [MH]⁺, calcd. -460,2124, observado -460,2103. Anal. (C₂₈H₂₉NO₅•HCl•1,75H₂O) C, H, N.

14β-(4'-metilfenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (2)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,12 (2H, m), 0,50-0,54 (2H, m), 0,74-0,80 (1H, m), 1,44-1,48 (1H, m), 1,61 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,14-2,22 (2H, m), 2,27-2,51 (8H, m), 2,57-2,61 (1H, m), 2,78-2,82 (1H, m), 3,07 (1H, d, *J*=18,2 Hz), 3,74-3,76 (2H, m), 4,48 (1H, d, *J*=5,52 Hz), 4,53 (1H, s), 6,60 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 6,72 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 7,16 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,27 (2H, d, *J* = 8,0 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,77, 3,83, 9,44, 21,07, 23,15, 26,87, 30,00, 35,48, 42,44, 43,88, 51,23, 55,68, 59,51,82,76, 90,17, 118,00, 119,98, 125,20, 128,10, 129,06, 129,22, 131,41, 136,79, 138,73, 143,36, 170,46, 208,42. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₁NO₅) [MH]⁺, calcd. -474,2280, observado -474,2329. Anal. (C₂₉H₃₁NO₅•HCl•H₂O) C, H, N.

14β-(2'-metilfenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (3)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,14 (2H, m), 0,51-0,55 (2H, m), 0,78-0,84 (1H, m), 1,32-1,35 (1H, m), 1,51 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,10-2,50 (10H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,03 (1H, d, *J*=18,2 Hz), 3,76-3,88 (2H, m), 4,42 (1H, s), 4,51 (1H, d, *J*=5,52 Hz), 5,90 (1H, da), 6,59 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,72 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 7,20-7,23 (3H, m), 7,29-7,33 (1H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,80, 3,86, 9,37, 19,62, 23,07, 26,85, 29,86, 35,40, 40,54, 43,94, 51,17, 55,65, 59,59, 82,81,90,15, 117,99, 119,99, 125,18, 126,15, 127,60, 128,07, 130,24, 130,33, 133,24, 136,66, 138,68, 143,33, 170,03, 208,26. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₂NO₅) [MH]⁺, calcd. -474,2280, observado -474,2258. Anal. (C₂₉H₃₁NO₅•HCl•0,5H₂O) C, H, N.

14β-(3'-metilfenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (4)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,12 (2H, m), 0,50-0,54 (2H, m), 0,70-0,75 (1H, m), 1,45-1,49 (1H, dd, *J*=4,00 Hz y 12,1 Hz), 1,59-1,66 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,14-2,31 (2H, m), 2,32-2,40 (8H, m), 2,67 (1H, dd, *J*=4,0 Hz y 12,1 Hz), 2,76-2,81 (1H, m), 3,07 (1H, d, *J*=18,4 Hz), 3,69 (2H, dd, *J* = 8,0 Hz y 18,4 Hz), 4,49 (1H, d, *J*=4,0 Hz), 4,53 (1H, s), 5,75 (1H, da), 6,60 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,73 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 7,11 (1H, d, *J*=6,1 Hz), 7,17 (3H, d, *J*=8,1 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,79, 3,81, 9,42, 21,35, 23,13, 26,83, 29,98, 35,45, 42,82, 43,91, 51,21, 55,63, 59,51, 82,80, 90,19, 117,89, 119,97, 125,27, 126,44, 127,88, 128,12, 128,45, 130,16, 134,39, 138,17, 138,63, 143,33, 170,32, 208,19. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₃NO₅) [MH]⁺, calcd. -474,2280, observado -474,2288. Anal. (C₂₉H₃₁NO₅•HCl•1,5H₂O) C, H, N.

14β-(3'-metilfenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (5)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,14 (2H, m), 0,50-0,54 (2H, m), 0,69-0,74 (1H, m), 1,45-1,49 (1H, dd, *J*=4,00 Hz y 12,1 Hz), 1,59-1,66 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,14-2,31 (2H, m), 2,31-2,41 (5H, m), 2,67 (1H, dd, *J*=4,0 Hz y 12,1 Hz), 2,76-2,81 (1H, m), 3,07 (1H, d, *J*=18,4 Hz), 3,71 (2H, dd, *J* = 8,0 Hz y 18,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,49 (1H, d, *J*=4,0 Hz), 4,54 (1H, s), 5,79 (1H, da), 6,60 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,73 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,83 (1H, dd, *J*=4,0 Hz y 8,1 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,28-7,30 (1H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,78, 3,83, 9,44, 23,13, 26,87, 30,02, 35,47, 42,90, 43,90, 51,24, 55,25, 55,61, 59,48, 82,89, 90,20, 112,24, 115,59, 117,97, 120,00, 121,78, 125,24, 128,08, 129,54, 135,90, 138,67, 143,33, 159,83, 170,06, 208,29. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₂NO₆) [MH]⁺, calcd. -490,2230, observado -490,2278. Anal. (C₂₉H₃₁NO₆•HCl•0,25H₂O) C, H, N.

14β-(3',4'-dioximetilfenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (6)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,09-0,14 (2H, m), 0,51-0,54 (2H, m), 0,89-0,95 (1H, m), 1,46-1,51 (1H, m), 1,57 (1H, dt, *J* = 3,76 Hz y 14,44Hz), 2,11-2,31 (3H, m), 2,36-2,46 (4H, m), 2,65-2,72 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,08 (1H, d, *J*=18,2 Hz), 3,68-3,72 (2H, m), 4,49 (1H, d, *J*=5,52 Hz), 4,58 (1H, s), 5,50 (1H, da), 5,97 (2H, s), 6,61 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,73 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,79-6,82 (2H, m), 6,92 (1H, s); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,80, 3,85, 9,41, 23,13, 26,86, 30,03, 35,52, 42,41, 43,90, 51,24, 53,40, 55,63, 59,52, 82,92, 90,21, 101,08, 108,27, 109,88, 117,90, 120,01, 122,49, 125,27, 128,05, 138,64, 143,32, 146,72, 147,82, 170,33, 208,13. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₀NO₇) [MH]⁺, calcd. -504,2022, observado -504,2069. Anal. (C₂₉H₂₉NO₇ HCl•0,5H₂O) C, H, N.

14β-(2'-metoxifenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (7)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,08-0,11 (2H, m), 0,49-0,52 (2H, m), 0,78-0,84 (1H, m), 1,32-1,35 (1H, m), 1,51 (1H, dt, *J* = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,10-2,45 (6H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,03 (1H, d, *J*=18,2 Hz), 3,76 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,34 (1H, s), 4,43 (1H, d, *J*=5,52 Hz), 5,61 (1H, da), 6,55 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,68 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 6,93 (1H, m), 7,24-7,28 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,78,

3,99, 9,44, 23,19, 26,87, 29,87, 35,33, 37,36, 43,85, 51,12, 55,32, 55,73, 59,25, 82,33, 90,21, 110,26, 117,92, 119,91, 120,59, 123,55, 125,29, 128,17, 128,65, 131,09, 138,65, 143,35, 157,43, 170,27, 208,79. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₂NO₆) [MH]⁺, calcd. -490,2230, observado -490,2228. Anal. (C₂₉H₃₁NO₆·HCl·1,25H₂O) C, H, N.

5 14β-(2'-fluorofenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (8)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06-0,09 (2H, m), 0,48-0,0,51 (2H, m), 0,71-0,75 (1H, m), 1,33-1,36 (1H, m), 1,56-1,64 (1H, dt, J = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,04-2,42 (6H, m), 2,46-2,62 (2H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 3,07 (1H, d, J=18,4 Hz), 3,72 (2H, m), 4,42 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,44 (1H, s), 5,65 (1H, da), 6,56 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,68 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m) 7,35-7,37 (1H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,72, 3,83, 9,44, 23,16, 26,95, 29,87, 35,43, 36,01, 43,82, 51,20, 55,68, 59,50, 83,09, 90,21, 115,21, 115,43, 117,97, 120,00, 124,15,125,19, 128,04, 129,17, 129,25, 131,57, 138,68, 143,31, 169,09, 208,22. HRMS, m/z para (C₂₈H₂₈FNO₅) [MH]⁺, calcd. -478,2030, observado -478,2073. Anal. (C₂₈H₂₈FNO₅·HCl·1,5H₂O) C, H, N.

15 14β-(4'-clorofenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (9)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,04-0,10 (2H, m), 0,47-0,50 (2H, m), 0,65-0,69 (1H, m), 1,43-1,46 (1H, m), 1,59 (1H, dt, J = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,08-2,16 (1H, m), 2,21-2,34 (4H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 2,62-2,65 (1H, m), 2,74-2,81 (1H, m), 3,04 (1H, d, J=18,2 Hz), 3,72-3,74 (2H, m), 4,43 (1H, d, J=5,52 Hz), 4,53 (1H, s), 6,56 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,70 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,29-7,31 (4H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,78, 3,84, 9,41, 23,14, 25,65, 26,93, 30,02, 35,54, 42,06, 43,89, 51,25, 55,64, 59,54, 83,25, 90,15, 118,02, 120,01,125,15, 127,99, 128,51,128,68, 130,78, 130,88, 132,84, 133,16, 138,70, 143,34, 169,77, 208,03. HRMS, m/z para (C₂₈H₂₈ClNO₅) [MH]⁺, calcd. -494,1734, observado -494,1734. Anal. (C₂₈H₂₈ClNO₅·HCl·H₂O) C, H, N.

25 14β-(2'-clorofenilacetil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (10)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,08-0,10 (2H, m), 0,49-0,53 (2H, m), 0,76-0,81 (1H, m), 1,30-1,33 (1H, m), 1,56 (1H, dt, J = 3,72 Hz y 14,44Hz), 2,04-2,09 (2H, m), 2,25-2,32 (3H, m), 2,41-2,46 (1H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,76-2,81 (1H, m), 3,03 (1H, d, J= 18,2 Hz), 3,90 (2H, m), 4,41 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,43 (1H, s), 5,48 (1H, da), 6,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,68 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,40-7,43 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,78, 3,90, 9,54, 23,16, 26,97, 29,85, 35,52, 40,54, 43,82, 51,15, 55,71, 59,56, 83,11, 90,24, 117,84, 119,95, 125,20, 126,95, 128,06,128,82, 129,52, 131,60, 132,95, 134,53, 138,61, 143,29, 168,89, 208,08. HRMS, m/z para (C₂₈H₂₉ClNO₅) [MH]⁺, calcd. -494,1734, observado -494,1729. Anal. (C₂₈H₂₈ClNO₅·HCl·0,25H₂O) C, H, N.

35 14β-fenilpropanoil-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (11)

Sólido de color blanco. R_f 0,32 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06-0,08 (2H, d, J=8,0 Hz), 0,47-0,49 (2H, d, J=8,0 Hz), 0,73 (1H, m), 1,47-1,50 (1H, d, J=9,7 Hz), 1,57-1,61 (1H, t, J=14,5 Hz), 2,11-2,17 (2H, m), 2,24-2,35 (3H, m), 2,42-2,49 (3H, m), 2,67-2,70 (1H, m), 2,74-2,85 (3H, m), 3,01-3,06 (2H, m), 3,03-3,08 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,43-4,44 (1H, d, J=5,5 Hz), 4,57 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,69-6,71 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,18-7,31 (5H, m); ESIMS m/z: 474,240 [M + 1]⁺.

14β-(4'-metoxifenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (12)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06-0,08 (2H, m), 0,46-0,50 (2H, m), 0,68-0,72 (1H, m), 1,48 (1H, dd, J = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,55 (1H, dt, J = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,12-2,19 (2H, m), 2,24-2,35 (3H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,67-2,81 (4H, m), 2,96 (2H, t, J=7,48 Hz), 3,04 (1H, d, J=18,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,43 (1H, d, J=5,52 Hz), 4,59 (1H, s), 4,44 (1H, da), 6,57 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,69 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,68 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,68 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,70, 3,76, 9,46, 23,05, 26,84, 30,14, 35,41, 36,87, 43,81, 51,18, 55,24, 55,59, 59,42,82,43, 90,15, 113,94, 117,70, 119,88, 125,31, 128,05, 129,09, 132,48, 138,49, 143,25, 158,16, 171,81, 208,07. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₄NO₆) [MH]⁺, calcd. -504,2386, observado -504,2479. Anal. (C₃₀H₃₃NO₆·2HCl·H₂O) C, H, N.

14β-(3'-metoxifenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (13)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,07-0,10 (2H, m), 0,48-0,50 (2H, m), 0,74-0,77 (1H, m), 1,46 (1H, dd, J = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,56 (1H, dt, J = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,14-2,20 (3H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,67 (1H, dd, J = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,77-2,82 (2H, m), 2,94-3,09 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,43 (1H, d, J=5,52 Hz), 4,58 (1H, s), 5,88 (1H, da), 6,57 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84-6,90 (2H, m), 7,18-7,21 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,64, 3,82, 9,46, 23,09, 25,97, 26,94, 30,05, 35,14, 35,46, 43,80, 51,21, 55,21, 55,63, 59,43, 82,24, 90,15, 110,31, 117,84, 119,87, 120,45, 125,26, 127,61, 128,11, 128,81, 129,61, 138,59, 143,33, 157,41, 172,28, 208,55. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₃NO₆Na) [MNa]⁺, calcd. -526,22205, observado -526,2237. Anal. (C₃₀H₃₃NO₆·HCl·2,75H₂O) C, H, N.

65 14β-(2'-metoxifenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (14)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06-0,08 (2H, m), 0,47-0,50 (2H, m), 0,69-0,74 (1H, m), 1,47 (1H, dd, *J* = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,55 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,11-2,18 (2H, m), 2,23-2,34 (3H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,67 (1H, dd, *J* = 4,72 Hz y 11,96 Hz), 2,74-2,86 (3H, m), 2,99 (2H, t, *J* = 7,44 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 18,44 Hz), 3,78 (3H, s), 4,43 (1H, d, *J* = 5,48 Hz), 4,59 (1H, s), 6,01 (1H, da), 6,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,68 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,71 (1H, dd, *J* = 3,00 Hz y 7,12 Hz), 6,79-6,85 (2H, m), 7,19 (1H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,72, 3,75, 9,46, 23,05, 26,88, 30,07, 33,99, 35,35, 36,45, 43,83, 51,19, 55,12, 55,57, 59,39, 82,55, 90,09, 111,19, 114,44, 117,95, 119,89, 120,48, 125,18, 128,03, 129,53, 138,63, 142,07, 143,33, 159,75, 171,71, 208,51. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₃NO₆·HCl) [MNa]⁺, calcd. -526,22205, observado -526,2218. Anal. (C₃₀H₃₃NO₆·HCl·1,5H₂O) C, H, N.

10 14β-(3'-metoxifenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (15)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06-0,09 (2H, m), 0,47-0,50 (2H, m), 0,70-0,74 (1H, m), 1,47 (1H, dd, *J* = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,55 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,12-2,18 (2H, m), 2,24-2,35 (6H, m), 2,42-2,50 (2H, m), 2,67 (1H, dd, *J* = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,74-2,86 (3H, m), 2,99 (2H, t, *J* = 7,96 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 18,52 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 5,48 Hz), 4,57 (1H, s), 5,91 (1H, da), 6,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,01-7,06 (3H, m), 7,16-7,20 (1H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,71, 3,77, 9,47, 21,30, 23,06, 26,86, 30,08, 30,93, 35,32, 36,60, 43,83, 51,17, 55,59, 59,41, 82,48, 90,09, 117,88, 119,87, 125,11, 125,21, 127,07, 128,06, 128,44, 128,95, 138,11, 138,59, 140,40, 143,32, 171,80, 208,40. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₃NO₅Na) [MNa]⁺, calcd. -510,2256, observado -526,2306. Anal. (C₃₀H₃₃NO₆·2HCl·0,5H₂O) C, H, N.

20 14β-(4'-clorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (16)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,04-0,08 (2H, m), 0,46-0,50 (2H, m), 0,64-0,67 (1H, m), 1,48 (1H, dd, *J* = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,57 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,11-2,35 (4H, m), 2,39-2,51 (3H, m), 2,66 (1H, dd, *J* = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,72-2,86 (3H, m), 2,97 (2H, t, *J* = 7,48 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 18,2 Hz), 4,44 (1H, d, *J* = 5,52 Hz), 4,62 (1H, s), 6,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,17 (2H, d, *J* = 8,32 Hz), 7,24 (2H, d, *J* = 8,32 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,73, 9,42, 23,04, 26,98, 30,06, 30,26, 35,45, 36,41, 43,83, 51,23, 55,57, 59,41, 82,70, 90,08, 118,16, 119,96, 125,08, 127,93, 128,57, 129,58, 132,10, 138,73, 138,92, 143,35, 171,50, 208,55. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₀ClNO₅Na) [MNa]⁺, calcd. -530,1710, observado -530,1707.

30 14β-(3'-clorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (17)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,05-0,08 (2H, m), 0,46-0,50 (2H, m), 0,64-0,67 (1H, m), 1,48 (1H, dd, *J* = 2,52 Hz y 12,4 Hz), 1,57 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,14-2,27 (3H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,38-2,49 (2H, m), 2,67 (1H, dd, *J* = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,74-2,86 (3H, m), 2,99 (2H, t, *J* = 7,48 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 18,2 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 5,52 Hz), 4,61 (1H, s), 5,85 (1H, s), 6,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,12 (1H, dd, *J* = 1,72 Hz y 7,12), 7,17-7,21 (3H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,72, 3,76, 9,44, 23,02, 26,94, 30,08, 30,57, 35,39, 36,21, 43,84, 51,22, 55,53, 59,38, 82,76, 90,11, 117,96, 119,93, 125,16, 126,43, 126,53, 127,95, 128,38, 129,75, 134,30, 138,63, 142,51, 143,30, 171,39, 208,23. HRMS, m/z para (C₂₉H₃₁ClNO₅) [MH]⁺, calcd. -508,1891, observado -508,1917. Anal. (C₂₉H₃₀ClNO₅·2HCl·2H₂O) C, H, N.

40 14β-(4'-metilfenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (18)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,04-0,10 (2H, m), 0,45-0,51 (2H, m), 0,69-0,74 (1H, m), 1,47 (1H, dd, *J* = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,54 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,11-2,18 (2H, m), 2,24-2,36 (6H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,67 (1H, dd, *J* = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,73-2,86 (3H, m), 2,98 (2H, t, *J* = 7,96 Hz), 3,04 (1H, d, *J* = 18,52 Hz), 4,43 (1H, d, *J* = 5,48 Hz), 4,59 (1H, s), 5,91 (1H, da), 6,56 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,08 (2H, d, *J* = 8,16 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 8,16 Hz); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,71, 3,75, 9,46, 20,90, 23,05, 26,89, 30,05, 30,58, 35,36, 36,70, 43,84, 51,19, 55,58, 59,41, 82,47, 90,06, 118,08, 119,90, 125,13, 128,04, 129,16, 135,87, 137,35, 138,71, 143,37, 171,86, 208,77. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₃NO₅Na) [MNa]⁺, calcd. -510,2256, observado -510,2265. Anal. (C₃₀H₃₃NO₅·2HCl·0,5H₂O) C, H, N.

50 14β-(2'-metilfenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (19)

Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,06-0,10 (2H, m), 0,47-0,50 (2H, m), 0,73-0,76 (1H, m), 1,48 (1H, dd, *J* = 2,76 Hz y 12,3 Hz), 1,58 (1H, dt, *J* = 3,8 Hz y 14,44 Hz), 2,14-2,23 (2H, m), 2,29-2,48 (5H, m), 2,50-2,54 (3H, m), 2,68 (1H, dd, *J* = 4,56 Hz y 11,80 Hz), 2,75-2,84 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,05 (1H, d, *J* = 18,52 Hz), 4,44 (1H, d, *J* = 5,48 Hz), 4,60 (1H, s), 6,00 (1H, da), 6,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,71 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,10-7,21 (4H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,66, 3,83, 9,47, 19,26, 23,07, 26,99, 28,36, 30,10, 35,47, 43,84, 51,24, 55,65, 59,46, 82,51, 90,13, 117,98, 119,91, 125,19, 126,11, 126,46, 128,01, 128,24, 130,33, 135,83, 138,53, 138,64, 143,34, 171,94, 208,44. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₃NO₅Na) [MNa]⁺, calcd. -510,2256, observado -510,2251. Anal. (C₃₀H₃₃NO₅·2HCl) C, H, N.

60 14β-(2'-fluorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (20)

Sólido de color blanco. R_f 0,28 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,04-0,06

(2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,47-0,49 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,85-0,89 (1H, m), 1,48-1,50 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,61-1,63 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,04-2,50 (7H, m), 2,66-2,69 (1H, m), 2,76-2,85 (3H, m), 3,01-3,10 (3H, m), 4,42-4,44 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,66 (1H, s), 6,20 (1H, s a), 6,55-6,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,71-6,73 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,99-7,08 (2H, m), 7,18-7,20 (1H, m), 7,25-7,26 (1H, m); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,7, 9,4, 20,5, 23,0, 24,4, 26,9, 30,0, 35,2, 35,4, 43,8, 51,1, 55,5, 59,4, 82,7, 90,0, 115,2, 115,4, 118,0, 119,8, 124,1, 124,9, 127,2, 128,0, 128,1, 130,3, 138,8, 143,4, 171,6, 208,8; ESIMS m/z : 492,220 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(4'-fluorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (21)

10 Sólido de color blanco. R_f 0,30 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,06 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,46-0,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,67 (1H, m), 1,48-1,50 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,60-1,63 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,13-2,21 (3H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,34-2,49 (3H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,72-2,86 (3H, m), 2,97-3,01 (2H, t, $J = 16$ Hz), 3,04-3,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 4,43-4,45 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,63 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,96-6,98 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,20-7,22 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,7, 9,4, 22,9, 26,9, 14,1, 30,1, 35,4, 36,7, 43,8, 51,2, 52,5, 55,4, 59,3, 60,4, 82,6, 90,0, 115,1, 115,3, 118,2, 119,9, 124,9, 127,9, 129,6, 136,1, 138,8, 143,4, 160,2, 162,6, 171,7, 209,0; ESIMS m/z : 492,219 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(2',4'-difluorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (22)

20 Sólido de color blanco. R_f 0,37 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,06 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,45-0,47 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,66 (1H, m), 1,48-1,50 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,61-1,65 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,12-2,15 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,22-2,34 (3H, m), 2,42-2,53 (3H, m), 2,66-2,70 (1H, m), 2,75-2,82 (3H, m), 2,97-3,03 (3H, m), 4,42-4,43 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,67 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,73-6,81 (2H, m), 7,21-7,25 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) 3,7, 9,4, 14,1, 22,9, 23,9, 27,0, 29,9, 35,4, 43,8, 51,2, 55,5, 59,3, 60,4, 82,7, 90,0, 103,9, 111,1, 118,2, 119,9, 123,2, 124,9, 127,9, 130,9, 131,1, 138,7, 143,3, 171,5, 209,1; ESIMS m/z : 510,209 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(4'-bromofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (23)

30 Sólido de color blanco. R_f 0,33 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,03-0,05 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,44-0,48 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 0,64 (1H, m), 1,46-1,48 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,60-1,64 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,11-2,25 (3H, m), 2,30-2,34 (1H, m), 2,40-2,48 (3H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,72-2,85 (3H, m), 2,94-2,98 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,03-3,07 (1H, 16,0 Hz), 4,43-4,44 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,65 (1H, s), 6,55-6,57 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,11-7,13 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,37-7,39 (2H, d, $J = 8,0$ Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,7, 4,2, 9,4, 14,1, 22,9, 26,9, 28,8, 29,9, 35,4, 36,3, 43,8, 51,2, 55,4, 59,3, 60,4, 82,7, 89,9, 117,5, 119,8, 119,9, 124,9, 128,7, 130,1, 131,4, 138,8, 139,4, 143,4, 171,6, 209,1; ESIMS m/z : 552,138 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(2'-bromofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (24)

40 Sólido de color blanco. R_f 0,30 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,08 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 0,46-0,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,73 (1H, m), 1,47-1,51 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,61-1,64 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,12-2,24 (2H, m), 2,26-2,35 (2H, m), 2,41-2,53 (3H, m), 2,67-2,71 (1H, m), 2,77-2,85 (3H, m), 3,04-3,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,11-3,19 (2H, m), 4,44-4,45 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,66 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,07-7,09 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,7, 3,8, 9,4, 14,1, 23,0, 27,0, 30,0, 35,1, 35,5, 43,8, 51,2, 55,5, 59,4, 60,4, 82,6, 90,0, 118,2, 119,9, 124,3, 127,5, 128,0, 128,1, 130,1, 132,9, 138,7, 139,6, 143,4, 171,6, 209,14; ESIMS m/z : 552,141 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(2'-clorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (25)

50 Sólido de color blanco. R_f 0,30 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,05-0,07 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,46-0,48 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,72 (1H, m), 1,48-1,51 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,57-1,61 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,12-2,32 (4H, m), 2,41-2,52 (4H, m), 2,67-2,70 (1H, m), 2,77-2,85 (3H, m), 3,04-3,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,11-3,19 (2H, m), 4,43-4,45 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,65 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15-7,19 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,30-7,35 (1H, d, $J = 4,0$ Hz); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,8, 9,4, 14,1, 25,5, 27,0, 28,9, 29,9, 34,9, 35,4, 43,8, 51,2, 55,5, 59,4, 82,6, 90,0, 118,2, 119,9, 124,9, 126,9, 127,8, 128,0, 129,5, 130,1, 133,8, 138,0, 138,8, 143,4, 171,6, 209,2; ESIMS m/z : 508,189 $[\text{M} + 1]^+$.

14 β -(2',4'-diclorofenilpropanoil)-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfinona (26)

60 Sólido de color blanco. R_f 0,39 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH_3), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,06 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,45-0,47 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,67 (1H, m), 1,48-1,50 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 1,62-1,66 (1H, t, $J = 14,5$ Hz), 2,09-2,12 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,22-2,34 (3H, m), 2,42-2,54 (3H, m), 2,66-2,71 (1H, m), 2,77-2,87 (3H, m), 3,04-3,08 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 4,42-4,43 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,68 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,70-6,72 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15-7,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,22-7,25 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,36 (1H, s); RMN ^{13}C (100,6 MHz, CDCl_3) δ 3,7, 9,4, 14,1, 22,9, 27,0, 28,3, 29,9, 34,6, 35,5, 43,8, 51,2, 55,5, 59,3, 60,4, 82,8, 90,0, 118,3, 119,9, 124,9, 17,9, 129,2, 131,1, 132,7, 134,4, 136,6, 138,8, 143,4, 171,4, 209,19; ESIMS

m/z: 542,150 [M + 1]⁺.

14β-fenilbutanoil-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfona (27)

5 Sólido de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,03-0,07 (2H, m), 0,43-0,49 (2H, m), 0,72-0,76 (1H, m), 1,50 (1H, dd, J = 2,52 Hz y 12,28 Hz), 1,59 (1H, dt, J = 3,72 Hz y 14,44 Hz), 2,04-2,08 (3H, m), 2,12 (1H, dt, J = 3,84 Hz y 12,08 Hz), 2,26-2,36 (3H, m), 2,42-2,59 (4H, m), 2,66-2,77 (3H, m), 2,81-2,86 (1H, m), 3,06 (1H, d, J = 18,52 Hz), 4,47 (1H, d, J = 5,48 Hz), 4,66 (1H, s), 5,90 (1H, da), 6,58 (1H, d, J = 8,16 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,16 Hz), 7,18-7,22 (3H, m), 7,28-7,31 (2H, m); RMN ¹³C, 400 MHz, (CDCl₃) δ 3,68, 3,81, 9,40, 23,03, 26,58, 26,97, 30,05, 34,70, 35,11, 35,66, 43,85,
10 51,27, 55,65,59,52, 82,30, 90,20, 117,98, 119,95, 125,24, 125,99, 128,04, 128,38, 138,65, 141,35, 143,34, 172,38, 208,44. HRMS, m/z para (C₃₀H₃₄NO₅) [MH]⁺, calcd. -488,2437, observado -488,2466. Anal. (C₂₉H₃₁NO₅·HClH₂O) C, H, N.

14β-fenilpropanoil-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-6-metilenmorfinano-3,14-diol (28)

15 Sólido de color blanco. R_f 0,42 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,04-0,06 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,45-0,47 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,66-0,72 (1H, m), 1,16-1,31 (2H, m), 1,41-1,47 (2H, m), 2,08 (1H, s a), 2,12-2,15 (2H, m), 2,25-2,30 (2H, m), 2,38-2,53 (2H, m), 2,68-2,78 (3H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 4,36-4,37 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,84 (1H, s), 4,96 (1H, s), 6,52-6,54 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,24-7,31 (5H, m); RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 3,6, 3,7, 20,7, 23,0, 27,4, 27,5, 28,3, 30,0, 31,0, 36,8, 44,4, 48,8, 53,4, 55,9, 59,4, 83,8, 89,5, 112,0, 116,7, 118,8, 125,6, 126,1, 128,2, 130,0, 138,9, 140,7, 143,0, 144,4, 171,7; ESIMS m/z: 472,259 [M + 1]⁺.

14β-fenilpropanoil-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-morfinano-3,6β, 14-triol (29)

25 Sólido de color blanco, R_f 0,22 (30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,01-0,03 (2H, d, J = 8,2 Hz), 0,43-0,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 0,67-0,69 (1H, m), 1,26-1,38 (2H, m), 1,54-1,618 (2H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,23-2,34 (3H, m), 2,44-2,46 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,52-2,54 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,60-2,63 (1H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 2,95-2,99 (1H, d, J = 20,0 Hz) 2,99-3,03 (2H, m), 3,50-3,55 (1H, c), 4,35-4,36 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,46-4,47 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,54-6,56 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,68-6,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,18-7,31 (5H, m); RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ 3,6, 3,7, 23,0, 25,5, 25,6, 29,8, 31,0, 36,8, 43,9, 48,0, 55,6, 59,4, 72,8, 82,9, 96,1, 117,4, 119,3, 125,2, 126,1, 128,2, 128,4, 130,9, 139,5, 140,7, 141,6, 171,6; ESIMS m/z: 476,253[M + 1]⁺.

14β-i-hexanoil-17-ciclopropilmetil-7,8-dihidronoroximorfona (30) (sin reivindicar)

35 Sólido de color blanco, R_f 0,29 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,04-0,07 (2H, t, J = 8,0 Hz), 0,46-0,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,74 (1H, m), 0,91-0,93 (6H, d, J = 9,7 Hz), 1,49-1,68 (5H, m), 2,12-2,15 (1H, t, J = 14,5 Hz), 2,25-2,35 (3H, m), 2,41-2,50 (4H, m), 2,52-2,72 (2H, m), 2,81-2,85 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,44-4,46 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,46 (1H, s), 6,56-6,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,71-6,73 (2H, d, J = 8,0 Hz); RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 3,6, 3,8, 9,3, 22,2, 22,3, 22,9, 26,9, 27,5, 30,0, 33,5, 33,9, 35,6, 43,8, 51,2, 55,5, 59,4, 82,1, 90,1, 118,0, 119,9, 125,1, 128,1, 138,6, 143,3, 173,0, 209,0; ESIMS m/z: 440,246 [M + 1]⁺.

14β-fenilpropil-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-morfinano-3,6β, 14-triol (31)

45 Sólido de color blanco. R_f 0,21 (a 30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05-0,07 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,42-0,44 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,67-0,72 (1H, m), 1,29-1,32 (1H, d, J = 12,0 Hz), 1,33-1,38 (1H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,06-2,04 (1H, m), 2,28-2,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,34-2,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,51-2,58 (1H, m), 2,64-2,68 (1H, m), 2,75-2,79 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,04-3,09 (1H, d, J = 20,0 Hz), 3,29-3,34 (1H, c), 3,40-3,41 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,55-3,59 (1H, c), 3,65-3,70 (1H, c), 4,54-4,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,51-6,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,67-6,69 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,17-7,29 (5H, m); RMN ¹³C (100,6 MHz, CDCl₃) δ 3,6, 3,7, 9,1, 23,4, 23,7, 24,8, 30,0, 31,8, 32,7, 40,7, 44,6, 47,8, 55,9, 58,5, 60,3, 72,0, 75,4, 95,8, 116,8, 118,9, 125,6, 128,4, 131,8, 139,0, 142,3, 142,4; ESIMS m/z: 462,274 [M + 1]⁺.

14β-fenilpropil-17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-6-metilenmorfinano-3,14-diol (32)

55 Sólido de color blanco. R_f 0,56 (30 % de EtOAc/Hexano, 0,5 % de NH₃) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06-0,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,43-0,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,68-0,73 (1H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,23-1,38 (1H, m), 1,55-1,57 (1H, m), 1,75-1,73 (1H, d, J = 12,0 Hz), 1,95-2,08 (5H, m), 2,62-2,78 (3H, m), 2,45-2,67 (2H, m), 2,76-2,80 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,03-3,08 (1H, d, J = 20,0 Hz), 3,28-3,39 (1H, c), 3,39-3,40 (1H, sa), 3,65-3,68 (1H, c), 4,83 (1H, s), 5,02 (1H, s), 5,23 (1H, s), 6,51-6,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,17-7,30 (5H, m); ESIMS m/z: 458,279 [M + 1]⁺.

Evaluación:

65 Afinidades de unión a los receptores opioides humanos transfectados en células de ovario de hámster chino (CHO).

La unión a las membranas celulares se examinó como se ha descrito anteriormente (Adapa y Toll, 1997; Toll et al., 1998). Las células se retiraron de las placas raspando con un varilla de policia, se homogeneizaron en tampón Tris utilizando un homogeneizador Polytron, a continuación, se centrifugaron una vez y se lavaron mediante una centrifugación adicional a 40.000 x g durante 15 minutos. El sedimento se resuspendió en Tris 50 mM, pH 7,5, y la suspensión se incubó con [³H] N/OFQ, [³H]DAMGO o [³H]U69593, para la unión a NOP, MOP y KOP, respectivamente, en un volumen total de 1,0 ml, en un formato de 96 pocillos, durante 120 minutos a 25 °C. Las muestras se filtraron sobre filtros de vidrio utilizando un cosechador de células Wallac. Para los experimentos de unión a NOP, se usó seroalbúmina bovina a 1 mg/ml para evitar la absorción del ligando en los tubos de vidrio y los filtros se empaparon en polietilenoimina (PEI) al 0,1 % para evitar la adsorción a los filtros de fibra de vidrio, disminuyendo así la unión no específica. Para los experimentos de rutina, las membranas se incubaron por triplicado con los compuestos de ensayo a concentraciones que oscilaban entre 10⁻⁵ y 10⁻¹⁰ M. El experimento se repitió utilizando concentraciones en unidades semilogarítmicas alrededor del valor de CI₅₀. En cada experimento se usó un compuesto patrón simultáneamente para el control de calidad. Después de la incubación, las muestras se filtraron y se secaron durante la noche antes de determinar los niveles de radiactividad. La unión no específica se determinó usando 1,0 μM del homólogo no marcado de cada radioligando. Los valores de CI₅₀ y los factores de pendiente se determinaron mediante el programa de ajuste de curvas Prisma. La K_i puede calcularse usando la fórmula $K_i = CI_{50}/(1 + [L]/K_d)$ (Chile y Provirus, 1973).

La unión de [³⁵S] GTPγS se realizó básicamente según lo descrito por Traynor y Nahorski (Traynor et al., 1995). Las células se rasparon de las placas de cultivo de tejidos en Hepes 20 mM, EDTA 1 mM, a continuación, se centrifugaron a 500 x g durante 10 minutos. Las células se resuspendieron en este tampón y se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron. El homogeneizado se centrifugó a 27.000 x g durante 15 minutos y el sedimento se resuspendió en el tampón A, que contenía: HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4. La suspensión se volvió a centrifugar a 27.000 x g y se suspendió una vez más en Tampón A. Para el ensayo de unión, las membranas (8-15 μg de proteína) se incubaron con [³⁵S] GTPγS (50 pM), GDP (10 μM), y el compuesto apropiado, en un volumen total de 1,0 ml, durante 60 minutos a 25 °C. Las muestras se filtraron sobre filtros de fibra de vidrio y se contaron como se describe para los ensayos de unión. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Prisma®.

Tabla 1

Compuesto	K _i /nM			% estim.	% estim.
	NOP	MOP	KOP	MOP	NOP
1	127 ± 17	0,86 ± 0,18	1,14 ± 0,46	32	28
2	36,3 ± 4,2	1,87 ± 0,09	1,56 ± 0,28	35	22
3	44,1 ± 3,1	3,59 ± 0,86	1,69 ± 1,2	42	21
4	49,9 ± 3,5	1,91 ± 0,51	2,8 ± 0,91	40	59
5	50,1 ± 2,7	1,10 ± 0,08	1,44 ± 0,33	11	36
6	94,3 ± 28	0,99 ± 0,35	1,20 ± 0,42	12	44
7	62,3 ± 4,9	3,77 ± 0,9	3,52 ± 0,9	37	41
8	69,7 ± 2,4	2,59 ± 1,1	4,5 ± 0,7	28	15
9	51,3 ± 14	1,78 ± 0,03	3,95 ± 0,59	8,2	19
10	32,6 ± 2,3	4,66 ± 1,8	1,34 ± 0,5	39	50
11	14,78 ± 0,94	0,86 ± 0,23	10,5 ± 0,17	18	34
12	766,13 ± 176,7	0,91 ± 0,12	1,96 ± 0,04	NS	52
13	153,87 ± 11,52	1,14 ± 0,18	1,24 ± 0,15	NS	46
14	119,62 ± 20,5	1,67 ± 0,42	1,24 ± 0,11	NS	56
15	37,68 ± 2,6	0,91 ± 0,1	1,56 ± 0,2	23	NP
16	45,22 ± 17,5	0,54 ± 0,11	1,34 ± 0,12	21	41
17	27,0 ± 4,9	0,39 ± 0,07	0,74 ± 0,05	26	22
18	35,77 ± 1,6	0,78 ± 0,22	1,06 ± 0,4	25	63
19	12,1 ± 2,7	0,56 ± 0,11	0,64 ± 0,1	48	33
naltrexona	>10K	0,66 ± 0,10	1,1 ± 0,22	NS	NS
Buprenorfina	77,4 ± 16	1,5 ± 0,8	2,5 ± 1,2		

NS: Sin estimulación; NE: No evaluado

Los compuestos 11, 12, 13, 14, 16 y 17 se evaluaron en el KOPr y no mostraron estimulación del receptor.

El compuesto **11** se evaluó para determinar su efecto sobre la hiperalgesia térmica inducida por carragenano medida por la latencia de retirada de la pata (**Figura 1a**) y el efecto antihiperalgésico (**Figura 1b**). **11** es eficaz y de acción prolongada en este ensayo. La **Figura 2** muestra el efecto del pretratamiento con antagonistas de los receptores MOP y NOP sobre la reversión inducida por **11** de la hiperalgesia térmica. Tanto el antagonista del receptor MOP naltrexona como el antagonista del receptor NOP J113397 pudieron revertir parcialmente la actividad del compuesto **11**, confirmando que el compuesto **11** está actuando a través de los receptores MOP y NOP.

En experimentos piloto, la administración subcutánea (s.c.) del compuesto **11** (0,001-0,01 mg/kg) produjo una antinocicepción de larga duración dependiente de la dosis (~ 24 horas) contra estímulos nocivos agudos (agua a 50 °C) en monos rhesus. A una dosis (0,01 mg/kg s.c.) de **11** que produjo efectos antinociceptivos completos, los inventores descubrieron que **11** no afectaba a las funciones fisiológicas de los monos, es decir, no producía depresión respiratoria ni bradicardia e hipotensión. En el ensayo de respuesta operante, los monos no se autoadministraron **11**, lo que indica falta de potencial riesgo de abuso. La administración intratecal de **11** a 3 µg produjo efectos antinociceptivos completos que duraron 24 horas sin provocar respuestas de rascado (un efecto secundario de los analgésicos opioides mu estándar). Estos sujetos no mostraron signos de sedación durante este período de prueba. Estos hallazgos ilustran el perfil seguro y favorable de **11**.

Referencias

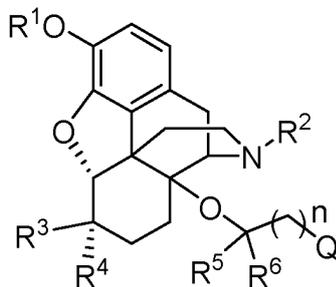
En el presente documento se cita una serie de publicaciones con el fin de describir y desvelar más completamente la invención y la situación actual de la técnica a la que pertenece la invención. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

- Beardsley et al, *Psychopharmacol* 2005, 183(1): 118-126.
 Champion et al., *Am. J. Physiol: Endocrinol. Metab.* 1997, 273, E214-E219.
 Florin et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 317, 9-13.
 Goeldner et al. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009, 91, 393-401.
 Gumusel et al, *Life Sci.* 1997, 60, 141-145.
 Jenck et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997, 94, 14854-14858.
 Kovacs et al, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2005, 29(5), 730-738.
 Manabe et al. *Nature* 1998, 394, 577-581.
 McLaughlin et al, *J. Neurosci.* 2003, 23(13): 5674-5683.
 Mogil et al. *Neuroscience* 1996, 75, 333-337.
 Mustazza y Bastanzio, *Medicinal Research Reviews* 2011, 31, 605-648.
 Pomonis et al., *Neuro Report* 1996, 8, 369-371.
 Redila y Chavkin, *Psychopharmacol.* 2008, 00(1): 59-70.
 Reinsceid et al., *Science* 1995,270, 792-794.
 Ueda et al., *Neuroscience Lett.* 1997, 237, 136-138.
 Van't Veer y Carlezon Jr, *Psychopharmacology* 2013, 229(3), 435-52.
 Walker y Koob, *Neuropsychopharmacol.* 2007, 33(3): 643-652.
 Whiteside y Kyle en *Research and Development of Opioid-Related Ligands*, ACS Symposium Series 1131, 2013, pp 327-368.

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno de Estados Unidos bajo DA07315, DA020469 y DA023281 otorgados por los NIH. El gobierno posee ciertos derechos sobre la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de fórmula 2

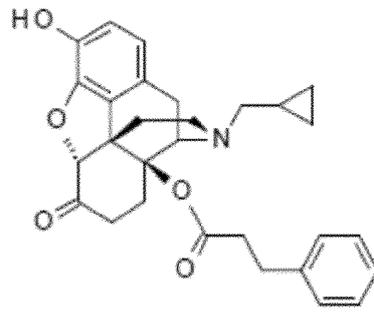


2

5

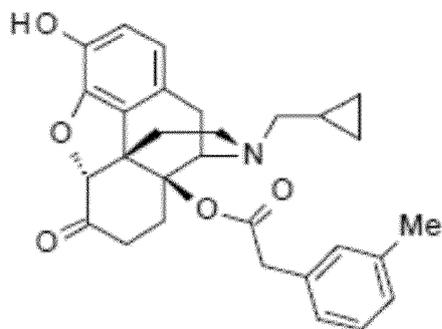
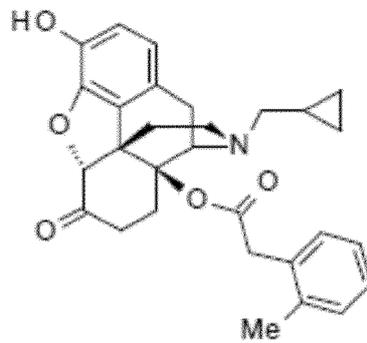
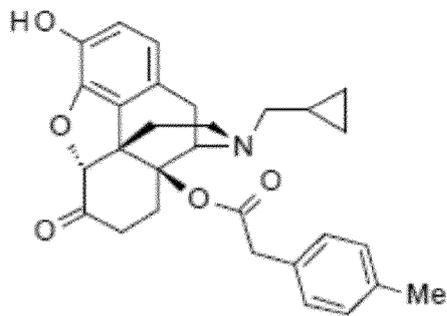
en la que

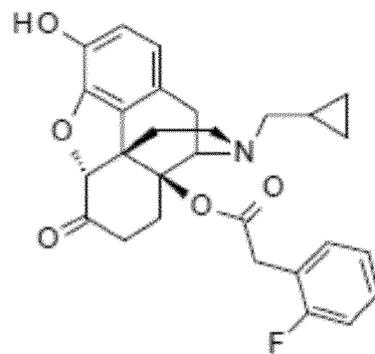
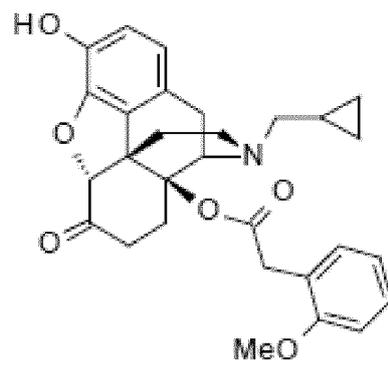
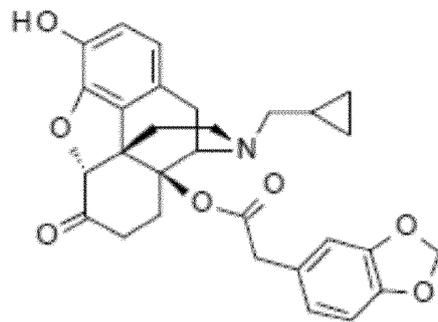
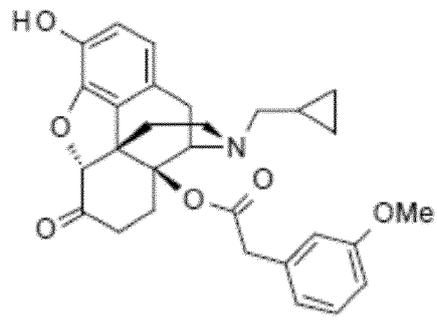
- 10 R^1 es H o metilo;
 R^2 es alquilo C_{3-5} , alqueno C_{3-5} o cicloalquil C_{3-5} alquilo- C_{1-2} ;
 R^3 y R^4 son juntos =O o =CH₂;
 R^5 y R^6 son juntos =O;
n es 1-4; y
15 Q es fenilo o heteroarilo de 5-6 átomos en el anillo con al menos un átomo seleccionado de N, O o S;
en donde cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q , en donde cada uno de R^Q se selecciona de forma independiente entre halógeno, alquilo C_{1-3} , CF₃, OH, alquiloxi C_{1-3} , -NH₂, -NHR⁷ o -NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son, independientemente, alquilo C_{1-3} ; o dos R^Q adyacentes juntos forman un resto -O-(CH₂)_m-O-, en donde m es 1, 2 o 3;
20 con la condición de que:
cuando n es 1, Q no es fenilo no sustituido;
o una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es H.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es ciclopropilmetilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^5 y R^6 son, juntos, =O.
- 30 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n es 2.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 y R^4 son, juntos, =O.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 y R^4 son, juntos, =CH₂.
- 35 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q es fenilo no sustituido.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q , en el que cada R^Q es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} , CF₃, hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} , -NH₂, -NHR⁷ o -NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son independientemente alquilo C_{1-3} ; o dos R^Q juntos forman un resto -O-(CH₂)_m-O-, en donde m es 1, 2 o 3.
- 40 10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que cada R^Q se selecciona independientemente entre F, Cl, Me, CF₃, OMe u OH.
- 45 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es ciclopropilmetilo, n es 2 y Q es fenilo.
12. El compuesto de la reivindicación 11 que es:

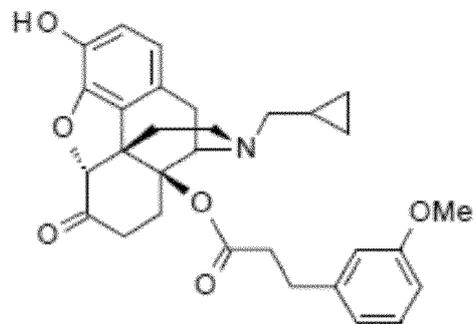
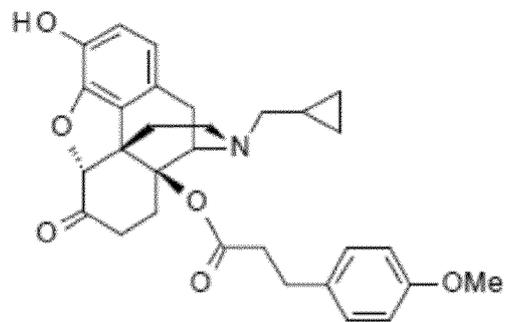
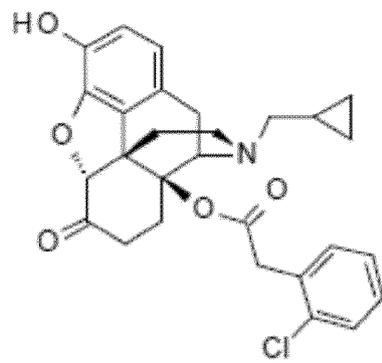
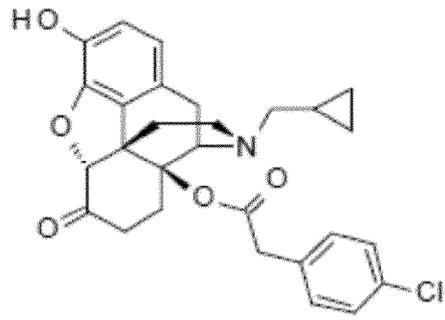


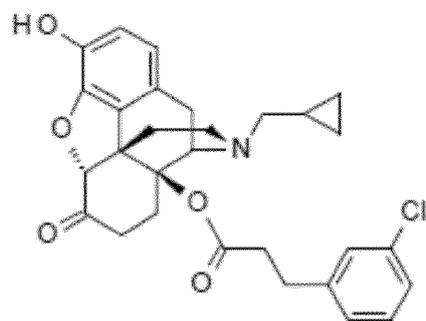
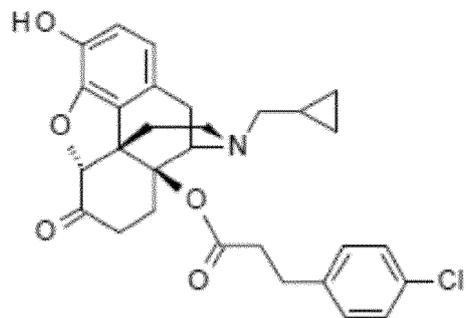
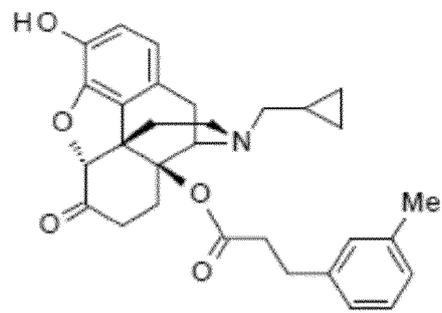
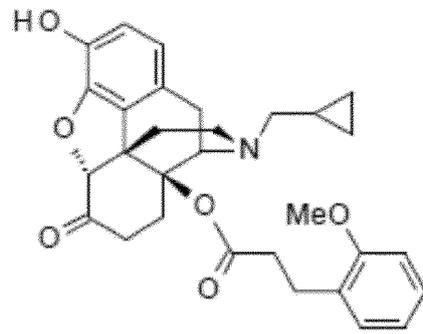
13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

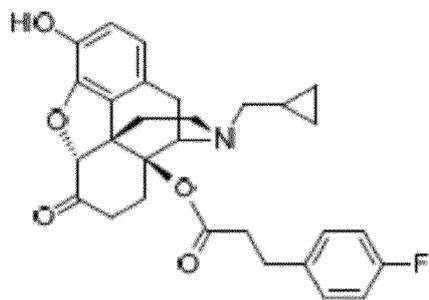
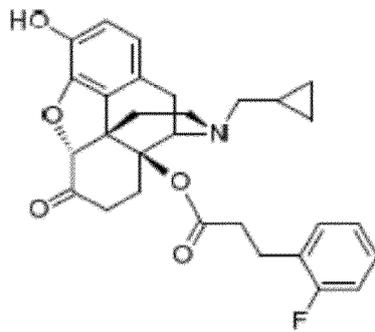
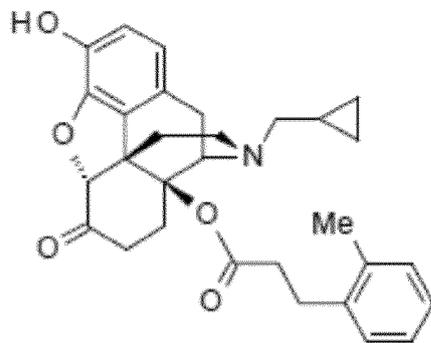
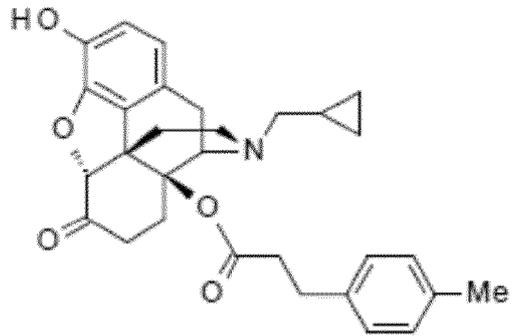
5

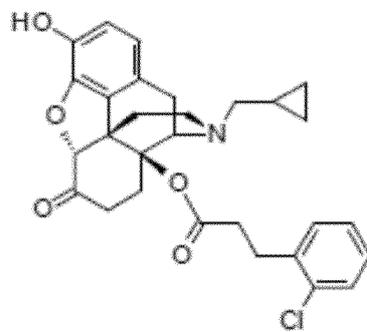
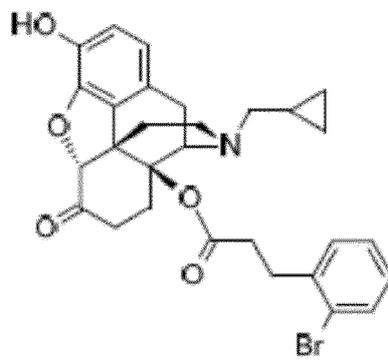
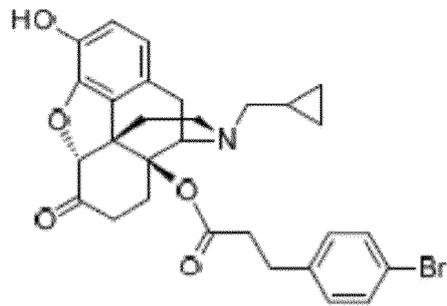
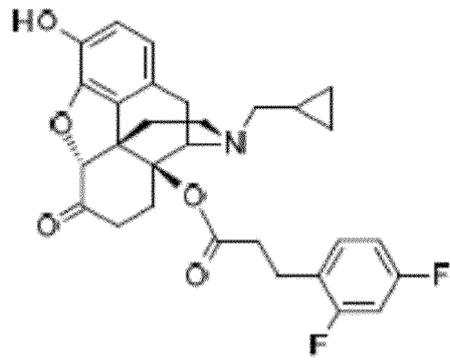


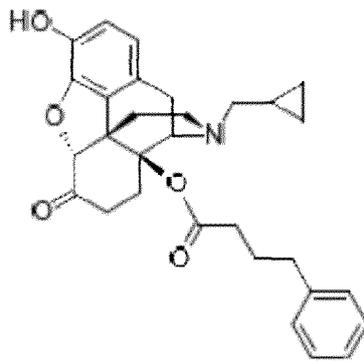
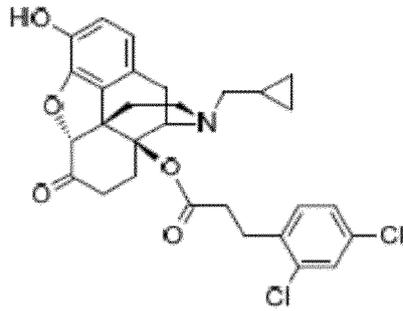




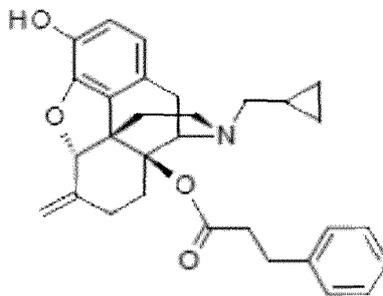




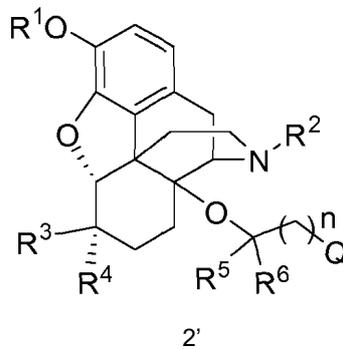




5 , y



10 14. Un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula 2'



15 en la que:

20 R^1 es H o metilo;
 R^2 es alquilo C_{3-5} , alqueno C_{3-5} o cicloalquil C_{3-5} alquilo- C_{1-2} ;
 uno de R^3 y R^4 es H y el otro es OH, o ambos son H;
 R^5 y R^6 son ambos H;
 n es 1-4; y

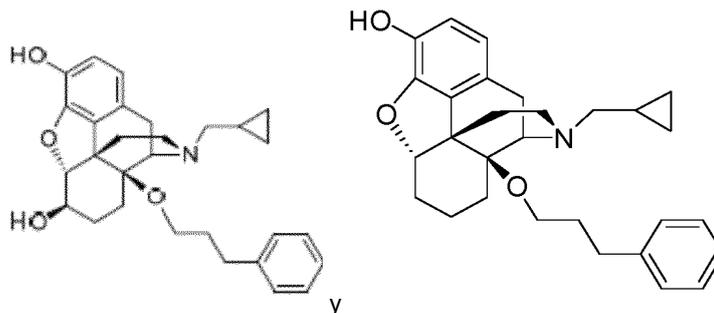
Q es fenilo o heteroarilo de 5-6 átomos en el anillo con al menos un átomo seleccionado de N, O o S;

en donde cada fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^Q, en donde cada R^Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃, OH, alquiloxi C₁₋₃, -NH₂, -NHR⁷ y NR⁷R⁸, en la que R⁷ y R⁸ son, independientemente, alquilo C₁₋₃; o dos R^Q adyacentes juntos forman -O-(CH₂)_m-O-, en donde m es 1, 2 o 3.

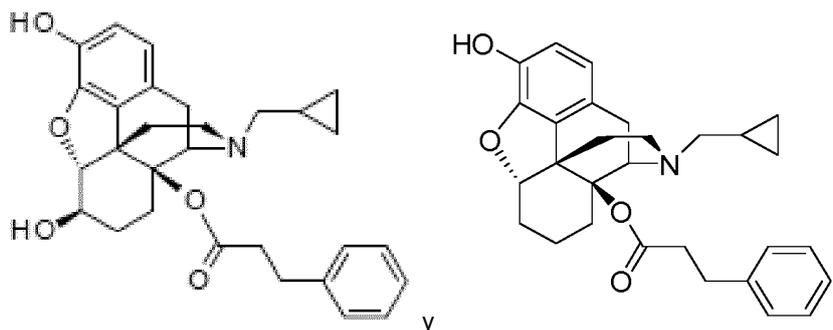
5

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14 seleccionados entre el grupo que consiste en

10



16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionados del grupo que consiste en



15

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, una sal, un hidrato y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis del dolor, hiperalgesia, adicción, trastornos por abuso de sustancias, estrés, anorexia, ansiedad, depresión, tos, asma, hipertensión, trastornos de la movilidad gastrointestinal, retención de agua, un trastorno cognitivo o un trastorno locomotor.

20

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, especialmente el dolor neuropático.

25

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de la depresión.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento de la adicción, en donde la adicción es abuso y/o dependencia de opiáceos, abuso y/o dependencia de cocaína, o abuso y dependencia de alcohol.

30

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

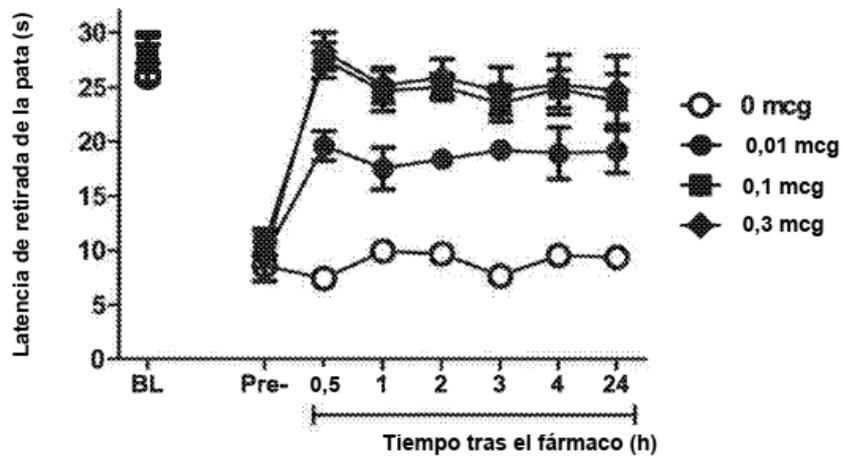


Figura 1A

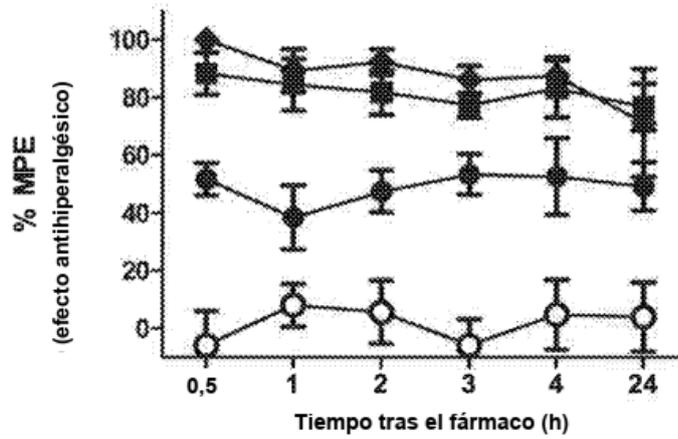


Figura 1B

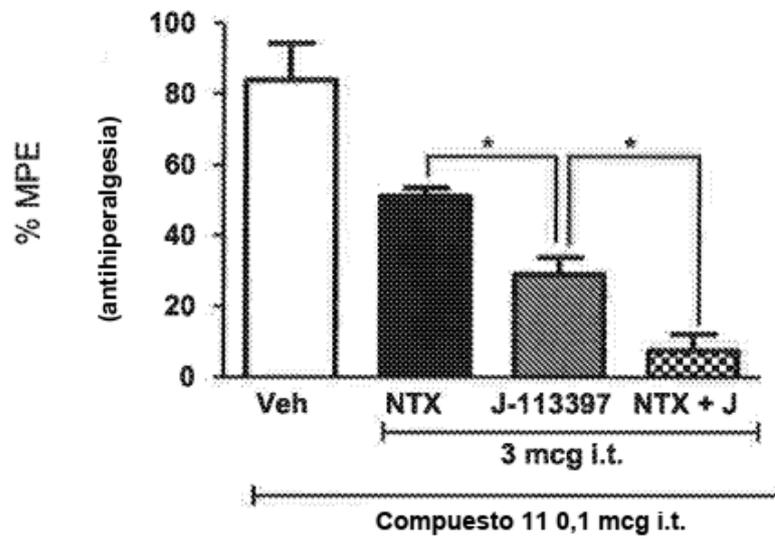


Figura 2