



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 034**

51 Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01997196 .9**

96 Fecha de presentación : **22.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1342723**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54

Título: **Derivados de indol y uso de los mismos en medicamentos.**

30

Prioridad: **22.11.2000 JP 2000-356382**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2009

73

Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, Inc.**
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72

Inventor/es: **Sakami, Satoshi;**
Kawai, Koji;
Maeda, Masayuki;
Aoki, Takumi y
Ueno, Shinya

74

Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 311 034 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol y uso de los mismos en medicamentos.

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de indol y a las aplicaciones médicas del mismo.

Antecedentes

10 En la actualidad, los receptores opioides están clasificados en tres tipos: μ , δ y κ . Entre estos, las investigaciones sobre el receptor opioide δ están retrasadas con respecto a otros tipos de receptores. Sin embargo, recientemente han sido desarrollados varios ligandos selectivos al receptor opioide δ y han sido dilucidadas numerosas acciones farmacológicas relacionadas con el receptor opioide δ . Ejemplos de acciones farmacológicas conocidas relacionadas con el receptor opioide δ incluyen las acciones analgésicas, antitusivas, inmunosupresoras y protectoras de las células cerebrales.

Aunque los agonistas del opioide μ , representados por la morfina, han sido utilizados como analgésicos, los agonistas μ poseen serios efectos secundarios μ -opioide, tales como dependencia, supresión del Sistema Nervioso Central (SNC), depresión respiratoria o estreñimiento. Además, desde que la codeína, que es conocida como un antitusivo típico, se ha relacionado con el receptor opioide μ , los efectos secundarios mencionados anteriormente son motivo de grave preocupación. La acción antitusiva de los agonistas de opioide κ es también conocida, aunque los agonistas de opioide κ tienen efectos secundarios como aversión al medicamento o efectos psicomiméticos. Aunque han sido reportadas las propiedades analgésicas de los agonistas de opioide δ , es muy poco probable que muestren efectos secundarios serios comparados con los de los agonistas μ y κ .

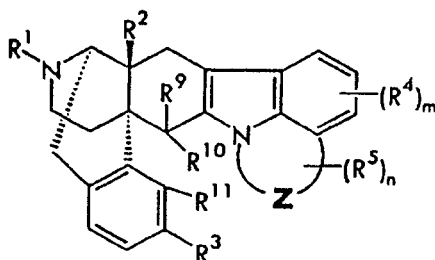
Como se mencionó anteriormente, existen varias acciones farmacológicas conocidas relacionadas con el receptor opioide δ . Con el uso de ligandos del receptor δ como agentes terapéuticos para varias enfermedades, puede esperarse una separación de los efectos secundarios, tales como dependencia del medicamento o efectos psicomiméticos relacionados con los receptores opioides μ y κ . Bajo estas circunstancias, se ha procedido al desarrollo de ligandos selectivos a los receptores opioides δ y son deseados agentes que actúen sobre el receptor opioide δ con una mayor afinidad y una mayor selectividad.

Compuestos conocidos de ligandos δ se describen en la patente WO 97/11948, etc. Por ejemplo, la patente WO 97/11948 da a conocer un compuesto representado por la fórmula general (I) según la presente invención, en la que R^1 representa ciclopropilmetilo, R^2 representa un grupo hidroxilo, R^3 representa un grupo metoxi, R^{10} y R^{11} están unidos el uno al otro para formar -O-, -Z-, R^4 y R^5 pueden ser ambos 0. En la presente invención, la introducción de hidroxilo y/o un grupo oxo como R^4 y/o R^5 puede disminuir la tasa metabólica. Esto permite que una excelente eficacia del medicamento sea sostenida durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, la frecuencia de administración puede ser reducida.

Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer un ligando selectivo del receptor opioide δ , que puede ser utilizado como agente analgésico, antitusivo, inmunosupresor o protector de las células cerebrales, sin serios efectos secundarios, tales como dependencia del medicamento, supresión del SNC o aversión al medicamento, relacionados con los receptores opioides μ y κ .

Los autores de la invención han realizado estudios centrados en lograr el objetivo antes mencionado. Como resultado, se ha encontrado un derivado de indol que actúa con una alta selectividad sobre el receptor opioide δ , completando así la presente invención. Más específicamente, la presente invención da a conocer un derivado de indol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una composición farmacéutica que comprenda al mismo:



(I)

ES 2 311 034 T3

en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 12 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en la que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-il-alquilo (en la que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono);

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 2 a 5 átomos de carbono o aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono;

-Z- es un entrecruzamiento que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 3;

n es un número entero de 0 a 10;

m número de grupos R^4 y n número de grupos R^5 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pCO_2R^6$, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$, ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$, (en los que p es un número entero de 0 a 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), entre los n números de grupos R^5 anteriores, dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten en un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o entre los m números de grupos R^4 y n números de grupos R^5 , dos grupos R^4 adyacentes, dos grupos R^5 adyacentes, o un grupo R^4 y un grupo R^5 pueden estar unidos el uno al otro para formar benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o un anillo fusionado de cicloheptano (en el que al menos uno de los m números de grupos R^4 y n números de grupos R^5 pueden ser hidroxilo, o dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono pueden convertirse en un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo);

R^9 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $(CH_2)_pOR^6$ ó $(CH_2)_pCO_2R^6$, en el que p y R^6 fueron definidos anteriormente; y

R^{10} y R^{11} están unidos el uno al otro para formar -O-, -S- o -CH₂- o R^{10} es hidrógeno mientras que R^{11} es, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono.

La presente invención también da a conocer un medicamento que actúa sobre el receptor opioide δ que comprende, como ingrediente activo, un derivado de indol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El "medicamento que actúa sobre el receptor opioide δ " utilizado en este documento se refiere a un agonista opioide δ o un antagonista opioide δ .

Ejemplos de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono utilizados en este documento incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo y ciclohexilmetilo. Ejemplos de cicloalquenilalquilo incluyen ciclobutenilmetilo, 2-ciclobuteniletilo y 3-ciclobutenilpropilo. Ejemplos de arilo de 6 a 12 átomos de carbono incluyen fenilo, naftilo y toloilo. Ejemplos de aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono incluyen benzilo, fenetilo, naftilmetilo y 3-fenilpropilo. Ejemplos de alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono incluyen alilo, 3-butililo y prenilo. Ejemplos de furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen 2-furilmetilo, 2-(2-furil)etilo, 1-(2-furil)etilo y 3-(2-furil)propilo. Ejemplos de tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) incluyen 2-tienilmetilo, 2-(2-tienil)etilo, 1-(2-tienil)etilo y 3-(2-tienil)propilo. Ejemplos de alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi y pentiloxi. Ejemplos de alcoxi de 2 a 5 átomos de carbono son los mismos que los ejemplos de alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, excepto metoxi. Ejemplos de aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono incluyen formiloxi, acetoxi, propionoxi y pentanoloxi. Ejemplos de aralcoxi de 7 a 13 átomos de carbono incluyen benziloxi, feniloxi y naftilmetoxi.

Según una realización preferente del compuesto representado por la fórmula general (I), R^1 es un cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono y un alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono y es más preferible un cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono. En otra realización, R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono).

Entre estos ejemplos preferentes, es más preferible hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilmetilo de 4 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción

ES 2 311 034 T3

alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono). Es particularmente preferente hidrógeno, metilo, fenilo, 2-(2-furilo)etilo (furan-2-il-etilo) o 2-(2-tienil)etilo (tiofen-2-il-etilo) y es también particularmente preferente ciclopropilmetilo.

5 R^2 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, acetoxi, propionoxi, metoxi o etoxi y es particularmente preferente hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi.

R^3 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo o acetoxi y es particularmente preferente hidrógeno.

-Z- es preferiblemente alquilenos de 2 a 5 átomos de carbono.

10 R^4 y R^5 son preferiblemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_p$ OR⁶, $(CH_2)_p$ CO₂R⁶, $SO_2NR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$ ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (en el que p es un número entero entre 0 y 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 15 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono). Particularmente preferentes son flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metililo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo o amino. Es también preferente si dos grupos R^5 20 unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo. Dos grupos R^4 adyacentes, dos grupos R^5 adyacentes, o un grupo R^4 y un grupo R^5 pueden estar preferiblemente unidos el uno al otro para formar al menos un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano. Los grupos particularmente preferentes forman un anillo fusionado de benceno.

25 R^9 es preferiblemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alilo o bencilo, y es particularmente preferente hidrógeno o metilo.

R^{10} y R^{11} están preferiblemente unidos el uno al otro para formar -O- ó R^{10} es preferiblemente hidrógeno, mientras que R^{11} es hidrógeno, hidroxilo o metoxi y son particularmente preferentes grupos unidos el uno al otro para formar -O-.

30 La presente invención, sin embargo, no está limitada a estas condiciones.

El derivado de indol representado por la fórmula general (I) según la presente invención es un compuesto en el que al menos uno de los m número de grupos R^4 y n número de grupos R^5 es hidroxilo, o dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo. Ejemplos específicos de compuestos 35 son representados en lo adelante por ①, ② y ③.

① Un compuesto como se ejemplifica en Compuesto 13 en el que R^1 , R^2 , R^3 , -Z-, R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron en la fórmula general (I); y un grupo R^4 es hidroxilo mientras que los restantes de 0 a 2 grupos R^4 y de 0 a 10 grupos R^5 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_p$ OR⁶, $(CH_2)_p$ CO₂R⁶, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$ ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R^4 adyacentes, dos grupos R^5 adyacentes o R^4 y R^5 están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

② Un compuesto como se ejemplifica en Compuesto 2 en el que R^1 , R^2 , R^3 , -Z-, R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron en la fórmula general (I); y un grupo R^5 es hidroxilo mientras que los restantes 0 a 9 grupos R^5 y 0 a 3 grupos R^4 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_p$ OR⁶, $(CH_2)_p$ CO₂R⁶, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$ ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R^4 adyacentes, dos grupos R^5 adyacentes, o R^4 y R^5 están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

③ Un compuesto como se ejemplifica en Compuesto 1 en el que R^1 , R^2 , R^3 , -Z-, R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron en la fórmula general (I); dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, mientras que los restantes 0 a 8 grupos R^5 y 0 a 3 grupos R^4 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_p$ OR⁶, $(CH_2)_p$ CO₂R⁶, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$ ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono),

ES 2 311 034 T3

dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes, o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

5 Un ejemplo preferente de ① es un compuesto en el que R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono); R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo, propionoxilo, metoxilo o etoxilo; R³ es hidrógeno, hidroxilo o acetoxilo; -Z- es alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; un grupo R⁴ es hidroxilo mientras que el resto de los 0 a 2 grupos R⁴ y 0 a 10 grupos R⁵ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸, ó (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes, o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano, o cicloheptano; R⁹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alilo o bencilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O- o R¹⁰ es hidrógeno, mientras que R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo o metoxilo. Un ejemplo de un compuesto particularmente preferente es aquel en el que R¹ es hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, fenilo, furan-2-il-etilo, o tiofen-2-il-etilo; R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo; R³ es hidroxilo; -Z- es alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; un grupo R⁴ es hidroxilo mientras que los restantes 0 a 2 grupos R⁴ y 0 a 10 grupos R⁵ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometil, dimetilaminoetil o amino, dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes, o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno; R⁹ es hidrógeno o metilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-.

30 Un ejemplo preferente de ② es un compuesto en el que R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono); R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo, propionoxilo, metoxilo o etoxilo; R³ es hidrógeno, hidroxilo o acetoxilo; -Z- es alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; un grupo R⁵ es hidroxilo mientras que los restantes 0 a 9 grupos R⁵ y 0 a 3 grupos R⁴ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ ó (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano; R⁹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alilo o bencilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O- o R¹⁰ es hidrógeno, mientras que R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo o metoxilo. Un ejemplo de un compuesto particularmente preferente es aquel en el que R¹ es hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, fenilo, furan-2-il-etilo, o tiofen-2-il-etilo; R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo; R³ es hidroxilo; -Z- es alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; un grupo R⁵ es hidroxilo mientras que los restantes 0 a 9 grupos R⁵ y 0 a 3 grupos R⁴ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometil, dimetilaminoetil o amino, dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno; R⁹ es hidrógeno o metilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-.

Un ejemplo preferente de ③ es un compuesto en el que R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono), o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono); R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo, propionoxilo, metoxilo o etoxilo; R³ es hidrógeno, hidroxilo o acetoxilo; -Z- es alqueno de 2 a 5 átomos de carbono; dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, mientras que los restantes 0 a 8 grupos R⁵ y 0 a 3 grupos R⁴ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxilo, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ ó (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos

ES 2 311 034 T3

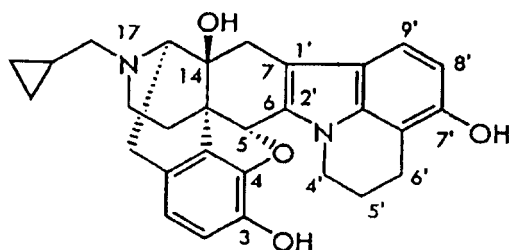
R⁵ adyacentes o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano; R⁹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alilo o bencilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O- o R¹⁰ es hidrógeno, mientras que R¹¹ es hidrógeno, hidroxilo o metoxi. Un ejemplo de un compuesto particularmente preferente es aquel en el que R¹ es hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, fenilo, furan-2-iletilo o tiofen-2-iletilo; R² es hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi; R³ es hidroxilo; -Z- es alquileo de 2 a 5 átomos de carbono; dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, mientras que los restantes 0 a 8 grupos R⁵ y 0 a 3 grupos R⁴ son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, metilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, hidroximetilo, hidroxietilo, isotiocianato, mercapto, metiltio, metilsulfino, metilsulfonilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, sulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dimetilcarbamoilo, dimetilamino, dimetilaminometil, dimetilaminoetil o amino, dos grupos R² unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o dos grupos R⁴ adyacentes, dos grupos R⁵ adyacentes o R⁴ y R⁵ están preferiblemente unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, R⁹ es hidrógeno o metilo; y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-.

Cabe señalar que la presente invención no está limitada a las condiciones anteriormente señaladas.

Ejemplo de sales farmacéuticamente preferibles incluyen sales de ácidos, tales como: sales de ácidos inorgánicos, tales como cloruro, sulfato, nitrato, bromuro, yoduro y fosfato; sales orgánicas de ácidos carboxílicos, tales como acetato, lactato, citrato, oxalato, glutarato, malato, tartrato, fumarato, mandelato, maleato, benzoato y ftalato; y sales orgánicas del ácido sulfónico, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y canforsulfonato. Entre estas son preferiblemente utilizadas cloruro, bromuro, fosfato, tartrato, metanosulfonato o similares, aunque las sales no están limitadas a estos ejemplos. Además, el compuesto de la presente invención puede ser utilizado como sal de metal alcalino o sal orgánica de amonio cuando el compuesto tiene un grupo ácido funcional, tal como carboxilo.

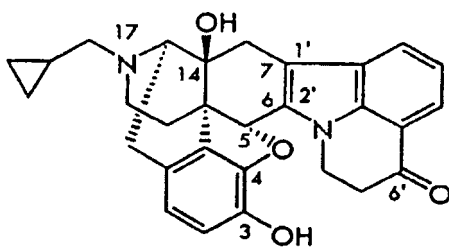
La tasa metabólica del compuesto según la presente invención es baja, y por lo tanto, una excelente eficacia del medicamento puede ser mantenida durante un largo período de tiempo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, el Compuesto (i), en el que R¹ es ciclopropilmetilo, R² es hidroxilo, R³ es hidroxilo, -Z- es propano, m es 1, n es 0, R⁴ es 7'-hidroxilo, R⁹ es hidrógeno, y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-



denominado 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7] morfina-3,7',14 β -triol.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, el Compuesto (ii), en el que R¹ es ciclopropilmetilo, R² es hidroxilo, R³ es hidroxilo, -Z- es propano, m es 0, n es 2, dos grupos R⁵ son 6'-oxo, R⁹ es hidrógeno, y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-



denominado 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-6'-oxo-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo [3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,14 β -diol.

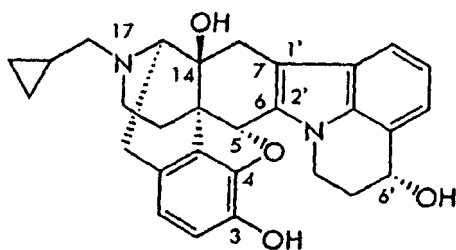
ES 2 311 034 T3

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, el Compuesto (iii), en el que R¹ es ciclopropilmetilo, R² es hidroxilo, R³ es hidroxilo, -Z- es propano, m es 0, n es 1, R⁵ es 6'-α-hidroxilo, R⁹ es hidrógeno, y R¹⁰ y R¹¹ están unidos el uno al otro para formar -O-

5

10

15



(iii)

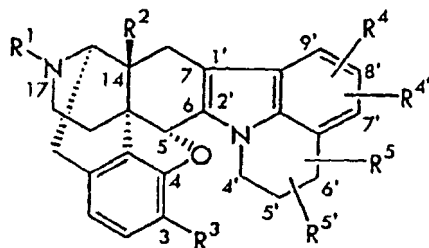
20

denominado 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5α-epoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7] morfina-3,6'α,14β-triol.

25

El compuesto de la presente invención también incluye un compuesto representado por la fórmula general (IA):

30



(IA)

40

en la que

45

R¹, R² y R³ son como se definieron en la fórmula general (I); R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'} son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometil, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, (CH₂)_pOR⁶, (CH₂)_pCO₂R⁶, SO₂NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CH₂)_pNR⁷R⁸ ó (CH₂)_pN(R⁷)COR⁸ (en los que p es un número entero entre 0 y 5; R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono); y R⁵ y R^{5'} unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo o dos grupos R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'} están unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, en el que al menos un grupo de R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'} pueden ser hidroxilo o R⁵ y R^{5'} unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo.

55

Según la presente invención, la tasa metabólica puede ser disminuida introduciendo hidroxilo y/o oxo como R⁴ y/o R⁵. Esto permite que una excelente eficacia del medicamento pueda ser mantenida durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, puede ser disminuida la frecuencia de administración.

60

Ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula general (IA) se muestran en las Tablas 1 a 17.

65

ES 2 311 034 T3

TABLA 1

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-NH ₂	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	9'-CO ₂ Et	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	9'-CO ₂ Et	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	8'-NH ₂	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 1 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
Me	OH	OH	H	H	4' α -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
Me	OH	OH	T-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
Me	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' α -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' β -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me

TABLA 2

60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 2 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Me	OH	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me
	Me	OH	OH	H	8'-F	6'β-OH	6'α-Me
10	Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'β-OH	6'α-Me
	Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'β-OH	6'α-Me
	Me	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
15	Me	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
	Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-Oxo	
	Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-Oxo	
20	Me	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
	Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'-Oxo	
25	Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
30	Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Oxo	
	Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	H	H	H
35	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	9'-CO2Et	H	H
40	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	9'-CO2Et	H	H
45	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
50	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	8'-NH2	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
55	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
60	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
65	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 2 (continuación)

5

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4' β -OH	H

10

15

20

TABLA 3

25

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me

45

50

55

60

65

ES 2 311 034 T3

TABLA 3 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6 β -OH	6 α -Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
10	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-Oxo	
15	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-Oxo	
20	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Oxo	
25	Ciclopropilmetilo	OH	OH	T-Me	9'-NH2	6'-Oxo	
	H	OH	OH	7'-OH	H	H	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
30	H	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
	H	OH	OH	7'-OH	9'-CO2Et	H	H
35	H	OH	OH	8'-OH	H	H	H
	H	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
	H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
40	H	OH	OH	8'-OH	9'-CO2Et	H	H
	H	OH	OH	9'-OH	H	H	H
	H	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	H	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
45	H	OH	OH	9'-OH	8'-NH2	H	H

TABLA 4

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
50	H	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	H	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
55	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
	H	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
60	H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
	H	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	H	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
65	H	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
	H	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 4 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	H	OH	OH	7-OH	8'-CO ₂ Et	5',6'-Benzo	
	H	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
10	H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
	H	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	H	OH	OH	9'-OH	9'-NH ₂	5',6'-Benzo	
15	H	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'α-OH	H
20	H	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'β-OH	H
25	H	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'α-OH	H
30	H	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'β-OH	H
35	H	OH	OH	H	H	6'α-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'α-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'α-OH	H
40	H	OH	OH	H	H	6'β-OH	H
	H	OH	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'β-OH	H
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'β-OH	H
45	H	OH	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
	H	OH	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'α-OH	6'β-Me
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'α-OH	6'β-Me
50	H	OH	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me
	H	OH	OH	H	8'-F	6'β-OH	6'α-Me
	H	OH	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'β-OH	6'α-Me
	H	OH	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'β-OH	6'α-Me
55	H	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
	H	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
60							
65							

ES 2 311 034 T3

TABLA 4 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-Oxo	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-Oxo	
H	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
H	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	

TABLA 5

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'-Oxo	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-Oxo	
H	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
H	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Oxo	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'-Oxo	
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	9'-CO2Et	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	9'-CO2Et	H	H
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	8'-NH2	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 5 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4' α -OH	H
10	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
15	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
20	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
25	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
30	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	6' α -OH	H
35	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	H

TABLA 6

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
40	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
45	CH2CH2F	OH	OH	H	H	6' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
50	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
55	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
60	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' β -OH	6' α -Me
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
65	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 6 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-Oxo	
10	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	7-OH	8'-CO2Et	5'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-Oxo	
15	CH2CH2F	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	7-OH	8-CO2Et	6'-Oxo	
20	CH2CH2F	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'-Oxo	
	Alilo	OH	OH	7-OH	H	H	H
	Alilo	OH	OH	7-OH	8'-F	H	H
25	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	H	H
	Alilo	OH	OH	8'-OH	H	H	H
30	Alilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
	Alilo	OH	OH	8'-OH	9'-NH2	H	H
	Alilo	OH	OH	9'-OH	H	H	H
35	Alilo	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	Alilo	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
40	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
	Alilo	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Alilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
	Alilo	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
45	Alilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
	Alilo	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
50	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
	Alilo	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Alilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
55	Alilo	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Alilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
	Alilo	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
60	Alilo	OH	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
	Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'α-OH	H

65

ES 2 311 034 T3

TABLA 7

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Alilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
Alilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
Alilo	OH	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	H
Alilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
Alilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
Alilo	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
Alilo	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
Alilo	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
Alilo	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
Bencilo	OH	OH	7'-OH	H	H	H
Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	H	H
Bencilo	OH	OH	8'-OH	H	H	H
Bencilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Bencilo	OH	OH	8'-OH	9'-NH2	H	H
Bencilo	OH	OH	9'-OH	H	H	H
Bencilo	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Bencilo	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 7 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Bencilo	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Bencilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
	Bencilo	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
10	Bencilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
	Bencilo	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
15	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
	Bencilo	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Bencilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
20	Bencilo	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Bencilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
	Bencilo	OH	OH	H	H	4' α -OH	H
25	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	4' α -OH	H

TABLA 8

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
30	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
	Bencilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
35	Bencilo	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
40	Bencilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
45	Bencilo	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	H
50	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	H
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
55	Bencilo	OH	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
60	Bencilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
	Bencilo	OH	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
	Bencilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me
65	Bencilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' β -OH	6' α -Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 8 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Bencilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
10	Bencilo	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
	Bencilo	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	H	H	H
15	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	H	H
20	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	H	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	9'-NH2	H	H
25	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	H	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
30	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
35	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
40	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
45	2-Tieniletilo	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
50	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	4' α -OH	H

TABLA 9

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
55	2-Tieniletilo	OH	OH H		8'-F	4' α -OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
60	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
65	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 9 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	2-Tieniletilo	OH	OH	T-Me	9'-NH2	4'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
10	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	6'α-OH	H
15	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	6'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
20	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'α-OH	6'β-Me
25	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'α-OH	6'β-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	6'β-OH	6'α-Me
30	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'β-OH	6'α-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6'β-OH	6'α-Me
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
35	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
	2-Tieniletilo	OH	OH	H	H	6'-Oxo	
40	2-Tieniletilo	OH	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
	Me	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
45	Me	OMe	OH	T-OH	8'-Me	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	9'-CO2Et	H	H
	Me	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
50	Me	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
	Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
	Me	OMe	OH	8'-OH	9'-CO2Et	H	H
55	Me	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
	Me	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	Me	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
60	Me	OMe	OH	9'-OH	8'-NH2	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
65	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 9 (continuación)

5
10
15

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	

TABLA 10

20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
Me	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 10 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
10	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH ₂	6'-Me	6'-Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
15	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5',6'-Benzo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
20	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH ₂	5',6'-Benzo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4'α-OH	H
25	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'α-OH	H
30	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'β-OH	H
35	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'α-OH	H
40	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
45	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	6'α-OH	H
50	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'α-OH	H
55	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	6'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'β-OH	H
60	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'α-OH	6'β-Me
65	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'α-OH	6'β-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 10 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6' α -OH	6' β -Me
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6' α -OH	6' β -Me
Me	OMe	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
Me	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6' β -OH	6' α -Me
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6' β -OH	6' α -Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Oxo	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-NH ₂	H	H

TABLA 11

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	9'-CO ₂ Et	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	9'-CO ₂ Et	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	8'-NH ₂	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 11 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me

TABLA 12

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	6'α-Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'β-OH	6'α-Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'β-OH	6'α-Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	9'-CO2Et	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	9'-CO2Et	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	8'-NH2	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 12 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	H	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
	H	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
10	H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
	H	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
15	H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
	H	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	H	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
20	H	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
	H	OMe	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
25	H	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
	H	OMe	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
30	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
	H	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H

TABLA 13

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
35	H	OMe	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
40	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
	H	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
45	H	OMe	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
50	H	OMe	OH	H	H	6' α -OH	H
	H	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
55	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
	H	OMe	OH	H	H	6' β -OH	H
	H	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
60	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
	H	OMe	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
	H	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
	H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
65	H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 13 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OMe	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
H	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6' β -OH	6' α -Me
H	OMe	OH	T-Me	9'-NH ₂	6' β -OH	6' α -Me
H	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
H	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'-Oxo	
H	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
H	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'-Oxo	
H	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
H	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Oxo	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-NH ₂	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	9'-CO ₂ Et	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	9'-CO ₂ Et,	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	9'-OH	8'-NH ₂	H	H
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Me	6'-Me
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me

TABLA 14

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 14 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH2CH2F	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	6' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	6' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	H
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
CH2CH2F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
CH2CH2F	OMe	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
CH2CH2F	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
CH2CH2F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 14 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6' β -OH	6' α -Me
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	T-Me	9'-NH ₂	4'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	5'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	

TABLA 15

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'-Oxo	
Alilo	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
Alilo	OMe	OH	7-OH	8'-F	H	H
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	H	H
Alilo	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Alilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Alilo	OMe	OH	8'-OH	9'-NH ₂	H	H
Alilo	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
Alilo	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Alilo	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH ₂	6'-Me	6'-Me
Alilo	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 15 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Alilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-Benzo	
Alilo	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	4' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	4' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	5' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	5' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	6' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	6' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	H
Alilo	OMe	OH	H	H	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' α -OH	6' β -Me
Alilo	OMe	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6' β -OH	6' α -Me
Alilo	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	

TABLA 16

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
Alilo	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
Alilo	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	H	H
2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	H	H	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 16 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	9'-NH ₂	H	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
10	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
15	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
20	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH ₂	6'-Me	6'-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-Benzo	
25	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-Benzo	
30	2-Tieniletilo	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-Benzo	
	2-Tieniletilo	OMe	OH	9'-OH	9'-NH ₂	5',6'-Benzo	
35	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	4'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
40	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	4'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
45	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	4'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	5'α-OH	H
50	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	5'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
55	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	6'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	6'β-OH	H
60	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
65	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6'α-OH	6'β-Me
	2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6'α-OH	6'β-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 16 (continuación)

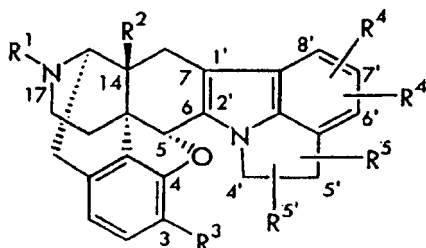
R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	6' β -OH	6' α -Me
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	6' β -OH	6' α -Me
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-OH	8'-CO ₂ Et	6' β -OH	6' α -Me
2-Tieniletilo	OMe	OH	7'-Me	9'-NH ₂	6' β -OH	6' α -Me
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	

TABLA 17

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	4'-Oxo	
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	5'-Oxo	
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	H	6'-Oxo	
2-Tieniletilo	OMe	OH	H	8'-F	6'-Oxo	

Como se muestra en las Tablas 8, 9, 16 y 17, 2-Tieniletilo indica 2-(2-tienil)etilo.

El compuesto de la presente invención también incluye un compuesto representado por la fórmula general (IB):



(IB)

en la que R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'} son como se definieron anteriormente.

Ejemplos específicos de compuesto representados por la fórmula general (IB) se muestran en las tablas 18 a la 21.

TABLA 18

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	6'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-NH ₂	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	H	H	4' α -OH	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 18 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Me	OH	OH	H	7'-F	4'α-OH	H
	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4'α-OH	H
10	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	4'α-OH	H
	Me	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
	Me	OH	OH	H	7'-F	4'β-OH	H
15	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4'β-OH	H
	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	4'β-OH	H
	Me	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
	Me	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	H
20	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5'α-OH	H
	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5'α-OH	H
	Me	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
25	Me	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	H
	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5'β-OH	H
	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5'β-OH	H
30	Me	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
	Me	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	5'β-Me
	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5'α-OH	5'β-Me
35	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5'α-OH	5'β-Me
	Me	OH	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	5'α-Me
40	Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
45	Me	OH	OH	H	7'-F	4'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	7'-F	5'-Oxo	
50	Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	H	H
55	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	T-OH	8'-NH2	H	H
60	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
65	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	4'α-OH	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 18 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4' β -OH	H

TABLA 19

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	6'-Me	8'-NH2	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	7'-F	5'-Oxo	
CH2CH2F	OH	OH	6'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
CH2CH2F	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
CH2CH2F	OH	OH	6'-OH	7'-CO2Et	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH2CH2F	OH	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	H	H	H
CH2CH2F	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 19 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	4'α-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
10	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	4'α-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	4'β-OH	H
15	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	4'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
20	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5'α-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5'α-OH	H
25	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5'β-OH	H
30	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5'β-OH	H
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	5'β-Me
35	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5'α-OH	5'β-Me

TABLA 20

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
40	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5'α-OH	5'β-Me
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me
45	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	5'α-Me
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5'β-OH	5'α-Me
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5'β-OH	5'α-Me
50	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	4'-Oxo	
	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
55	CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	7'-F	5'-Oxo	
	Me	OMe	OH	6'-OH	H	H	H
	Me	OMe	OH	6'-OH	7'-F	H	H
60	Me	OMe	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
	Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
65	Me	OMe	OH	7'-OH	8'-NH ₂	H	H

ES 2 311 034 T3

TABLA 20 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7-CO ₂ Et	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	4' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	T-F	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	4' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5' α -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5' β -OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α -OH	5' β -Me
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' α -OH	5' β -Me
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5' α -OH	5' β -Me
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5' α -OH	5' β -Me
Me	OMe	OH	H	H	5' β -OH	5' α -Me
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' β -OH	5' α -Me
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	5' β -OH	5' α -Me
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH ₂	5' β -OH	5' α -Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	7'-F	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	7'-F	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	H	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-F	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO ₂ Et	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	H	H	H

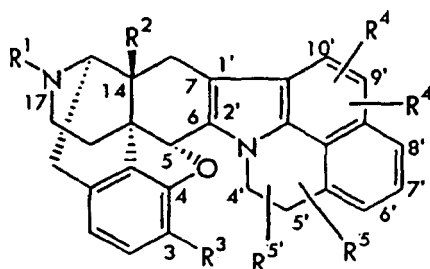
ES 2 311 034 T3

TABLA 21

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	4' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO2Et	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	4' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	T-CO2Et	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	5' α -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	5' β -OH	H
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	5' α -OH	5' β -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-OH	7'-CO2Et	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	6'-Me	8'-NH2	5' β -OH	5' α -Me
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	4'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	7'-F	5'-Oxo	

ES 2 311 034 T3

El compuesto según la presente invención incluye un compuesto representado por la fórmula general (I), en el que R⁴ y R⁵ están unidos el uno al otro par formar un anillo fusionado y también incluye un compuesto representado por la fórmula general (IC):



(IC)

en la que R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'} son como se definieron anteriormente.

Ejemplos específicos de compuesto representados por la fórmula general (IC) se muestran en las tablas 22 a la 25.

TABLA 22

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	9'-NH ₂	H	H
Me	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	4'α-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH ₂	4'α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	4'β-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH ₂	4'β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	5'α-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'α-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	5'β-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'β-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
Me	OH	OH	H	9'-F	5'α-OH	5'β-Me
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'α-OH	5'β-Me
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'α-OH	5'β-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 22 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Me	OH	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	H	9'-F	5'β-OH	5'α-Me
10	Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5'β-OH	5'α-Me
	Me	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	9'-F	4'-Oxo	
15	Me	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
	Me	OH	OH	H	9'-F	5'-Oxo	
20	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	H	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	10'-OH	H	H	H
25	Ciclopropilmetilo	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	10'-OH	9'-NH2	H	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
30	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	4'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	4'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	4'α-OH	H
35	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	4'β-OH	H
40	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	4'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	5'α-OH	H
45	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5'α-OH	H

TABLA 23

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
50	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5'α-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
55	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	5'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5'β-OH	H
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5'β-OH	H
60	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	5'α-OH	5'β-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5'α-OH	5'β-Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5'α-OH	5'β-Me
65	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me

ES 2 311 034 T3

TABLA 23 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	5 β -OH	5 α -Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5 β -OH	5 α -Me
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5 β -OH	5 α -Me
10	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	4'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	4'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
15	Ciclopropilmetilo	OH	OH	H	9'-F	5'-Oxo	
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	H	H	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
20	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	H	H
	CH2CH2F	OH	OH	10'-OH	H	H	H
	CH2CH2F	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
25	CH2CH2F	OH	OH	10'-OH	9'-NH2	H	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	4' α -OH	H
30	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Ec	4' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	4' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	4' β -OH	H
35	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	4' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' α -OH	H
40	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	5' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' α -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5' α -OH	H
45	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' β -OH	H
50	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5' β -OH	H
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' α -OH	5' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	5' α -OH	5' β -Me
55	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' α -OH	5' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5' α -OH	5' β -Me
	CH2CH2F	OH	OH	H	H	5' β -OH	5' α -Me
60	CH2CH2F	OH	OH	H	9'-F	5' β -OH	5' α -Me
	CH2CH2F	OH	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' β -OH	5' α -Me
	CH2CH2F	OH	OH	9'-Me	10'-NH2	5' β -OH	5' α -Me
65	CH2CH2F	OH	OH	H	H	4'-Oxo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 23 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	9'-F	4'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	H	5'-Oxo	
CH ₂ CH ₂ F	OH	OH	H	9'-F	5'-Oxo	

TABLA 24

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-F	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	9'-NH ₂	H	H
Me	OMe	OH	H	H	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
Me	OMe	OH	H	9'-F	5'α-OH	5'β-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'α-OH	5'β-Me
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'α-OH	5'β-Me
Me	OMe	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me
Me	OMe	OH	H	9'-F	5'β-OH	5'α-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO ₂ Et	5'β-OH	5'α-Me
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH ₂	5'β-OH	5'α-Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
Me	OMe	OH	H	9'-F	4'-Oxo	

ES 2 311 034 T3

TABLA 24 (continuación)

	R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
5	Me	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	
	Me	OMe	OH	H	9'-F	5'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
10	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-F	H	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	H	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	10'-OH	H	H	H
15	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	10'-OH	9'-NH2	H	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4' α -OH	H
20	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	4' α -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	4' α -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	4' α -OH	H
25	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4' β -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	4' β -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	4' β -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	4' β -OH	H
30	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' α -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	5' α -OH	H
35	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' α -OH	H

TABLA 25

40	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	5' α -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' β -OH	H
45	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	5' β -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' β -OH	H
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	5' β -OH	H
50	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' α -OH	5' β -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	5' α -OH	5' β -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' α -OH	5' β -Me
55	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	5' α -OH	5' β -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5' β -OH	5' α -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	5' β -OH	5' α -Me
60	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-OH	10'-CO2Et	5' β -OH	5' α -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	9'-Me	10'-NH2	5' β -OH	5' α -Me
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	4'-Oxo	
	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	4'-Oxo	
65	Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	H	5'-Oxo	

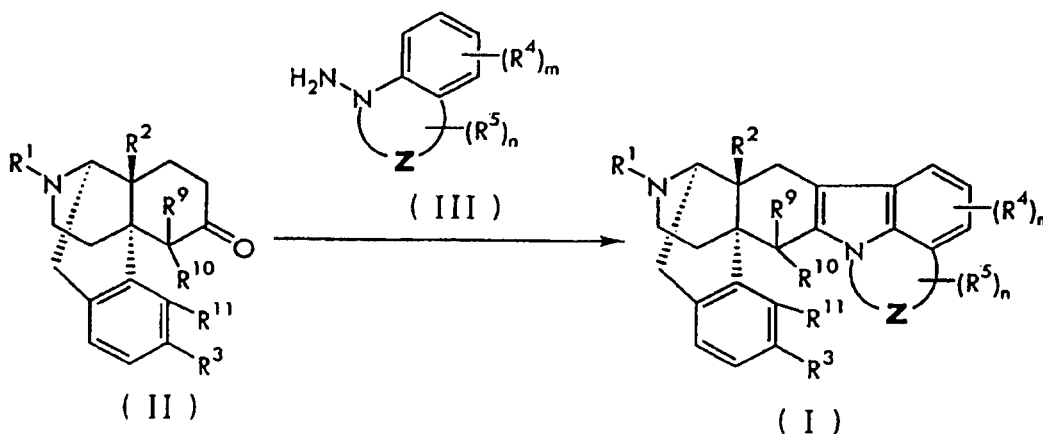
ES 2 311 034 T3

TABLA 25 (continuación)

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Ciclopropilmetilo	OMe	OH	H	9'-F	5'-Oxo	

Específicamente, el compuesto representado por la fórmula general (I) según la presente invención, puede ser producido mediante el método mostrado en el esquema 1.

Esquema 1



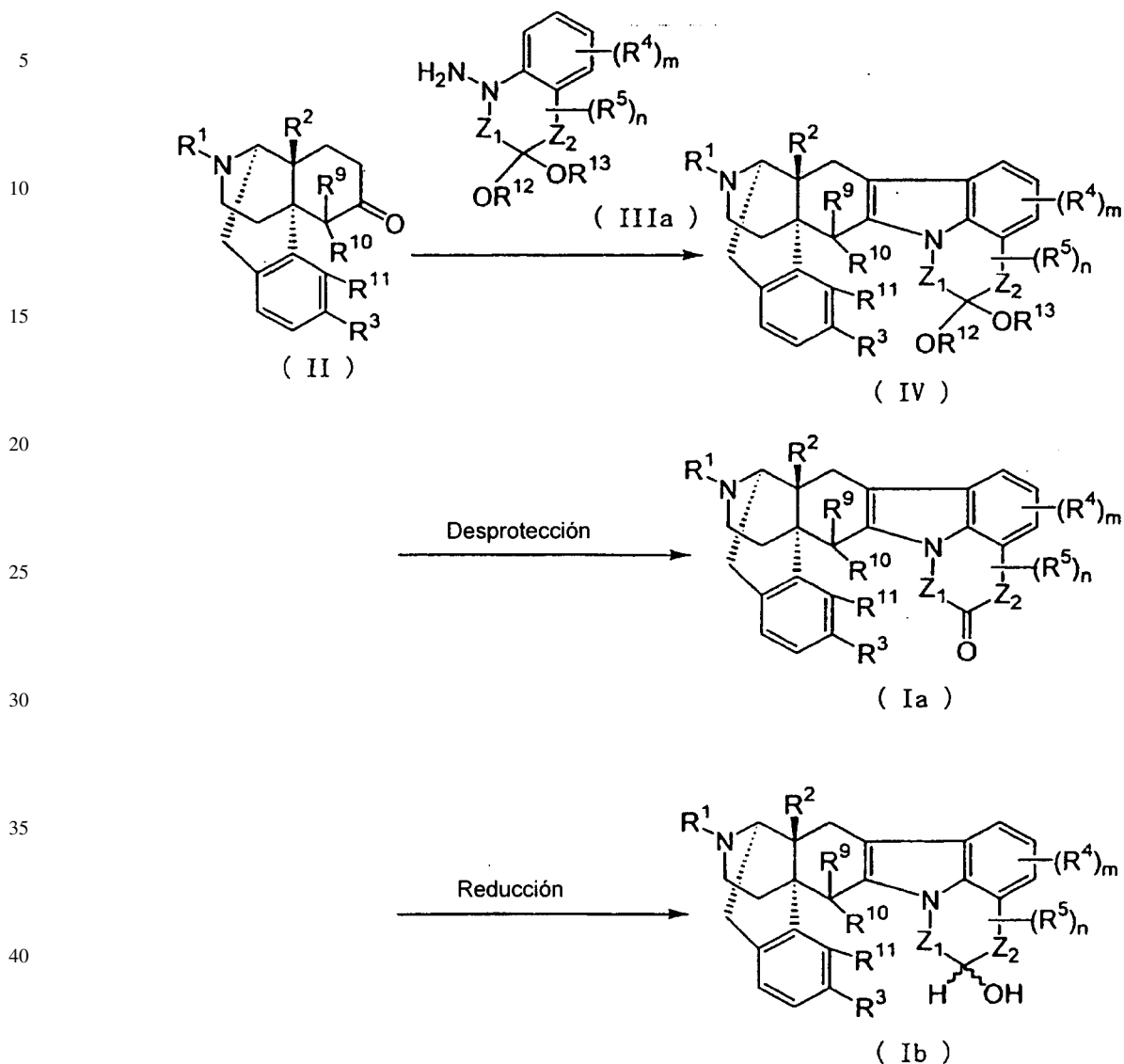
Específicamente, el compuesto puede ser obtenido haciendo reaccionar un derivado de morfina representado por la fórmula general (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron para la fórmula general (I), con un derivado de hidrazina representado por la fórmula general (III), en la que $-Z-$, m , n , R^4 y R^5 son como se definieron para la fórmula (I), en un disolvente en presencia de un catalizador ácido.

Ejemplo de disolventes que pueden utilizarse en este caso incluyen: disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; disolventes apróticos dipolares, tales como DMF y DMSO; disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como dietileter, THF y DME; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y ácidos orgánicos que pueden ser utilizados como disolventes, tales como ácido acético y ácido propiónico. Entre estos disolventes, son preferibles los disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; disolventes apróticos dipolares, tales como DMF y DMSO; ácidos orgánicos que pueden ser utilizados como disolventes, tales como ácido acético y ácido propiónico. Son particularmente preferentes metanol, etanol, DMF y ácido acético.

Ejemplo de catalizadores ácidos que pueden utilizarse incluyen: ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanolsulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido camforsulfónico; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido ftálico (a propósito, aunque la reacción puede que no progrese con ácido carboxílico orgánico solamente, en tal caso puede ser adicionado opcionalmente un ácido fuerte como cocatalizador); y resina de intercambio iónico ácida. Entre estos catalizadores ácidos es preferible utilizar ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y resina de intercambio iónico ácida. Además, la proporción equivalente del catalizador ácido que va a ser utilizada en relación a la cantidad total de base presente en el sistema de reacción es de 1 a 30 y preferiblemente de 1 a 10. El catalizador ácido puede ser añadido después de que el componente base se transforme en sal o puede ser añadido a la mezcla reaccionante en la cantidad deseada. La temperatura de reacción puede estar entre 0°C y 300°C y preferiblemente entre 0°C y 170°C . Es particularmente preferible un rango de 25°C a 120°C .

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (Ia), en la que dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} y m son como se definieron para la fórmula general (I); n es un número entero entre 0 y 8; $-Z_1-$ y $-Z_2-$ son independientemente un entrecruzamiento que tiene de 0 a 4 átomos de carbono (en el que el número total de carbonos entrecruzados de $-Z_1-$ y $-Z_2-$ es de 1 a 4)) y un compuesto representado por la fórmula general (Ib), en la que un grupo R^5 es hidroxilo; (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m , n , $-Z_1-$ y $-Z_2-$ son como se definieron anteriormente) puede también ser producido mediante el método mostrado en el esquema 2.

Esquema 2



50

55

Específicamente, un derivado de morfina representado por la fórmula general (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron anteriormente se hace reaccionar con un derivado de hidrazina representado por la fórmula general (IIIa), en la que $-Z_1-$, $-Z_2-$, m , n , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente; y R^{12} y R^{13} pueden ser grupos carbonilos protectores, en la que ambos son metilo o acetilo o R^{12} y R^{13} pueden estar unidos el uno al otro para formar un anillo 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano, bajo las mismas condiciones de reacción que en el Esquema 1 para obtener un compuesto representado por la fórmula general (IV), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , m , n , $-Z_1-$ y $-Z_2-$ son como se definieron anteriormente, seguido de la desprotección del carbonilo que es realizada comúnmente. De esta manera puede ser obtenido el Compuesto (Ia). Cuando R^{12} y R^{13} son ambos metilo o se forma un anillo 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano a través de un enlace R^{12} - R^{13} , la desprotección puede ser llevada a cabo la reacción en presencia de un disolvente, por ejemplo, agua o acetona. Cuando R^{12} y R^{13} son ambos acetilo, la desprotección puede ser llevada a cabo permitiendo que la base actúe en un disolvente.

60

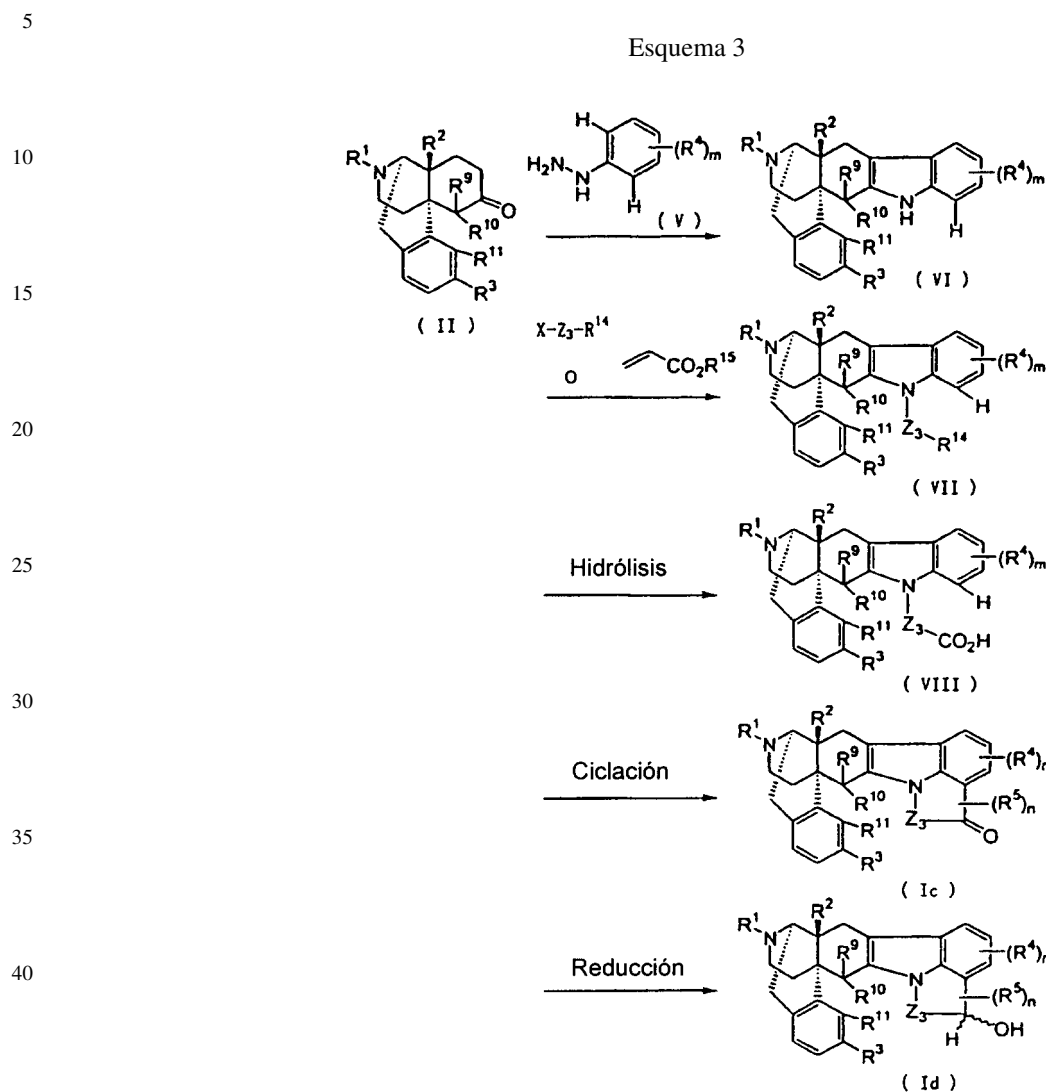
El Compuesto (Ib) puede ser producido haciendo que un agente reductor utilizado comúnmente actúe en un disolvente sobre el Compuesto (Ia) obtenido anteriormente, convirtiendo, de este modo, el carbonilo en hidroxilo. Ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y LS-selectrida. El Compuesto (Ib) puede ser obtenido como una mezcla de α -hidroxilo y β -hidroxilo y pueden separarse el uno del otro mediante cromatografía, recristalización o técnicas similares.

65

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (Ic), en la que dos grupos R^5 están enlazados a un átomo de carbono adyacente a un anillo de benceno de indol para formar un grupo oxo (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} y m son como se definieron para la fórmula general (I); n es un número entero entre 0 y 8; $-Z_3-$ entrecruzamiento con de 1 a 4 átomos

de carbono), y un compuesto representado por la fórmula general (Id), en la que un grupo R^5 enlazado a un átomo de carbono adyacente a un anillo de benceno de indol es hidroxilo, (en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, m, n$ y $-Z_3-$ son como se definieron anteriormente) puede también ser producido mediante el método mostrado en el esquema 3.

Esquema 3



50 Específicamente, un derivado de morfina representado por la fórmula general (II), en la que $R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}$ y R^{11} son como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con un derivado de hidrazina, representado por la fórmula general (V), en la que m y R^4 son como se definieron anteriormente bajo las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en el Esquema 1. De esta manera puede ser producido un compuesto de fórmula general (VI), en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}$ y m son como se definieron anteriormente.

55 Un compuesto representado por la fórmula general (VII), en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, -Z_3-$ y m son como se definieron anteriormente, R^{14} es nitrilo o CO_2R^{15} , en el que R^{15} es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, puede ser sintetizado realizando una alquilación común de los grupos amino del Compuesto (VI). Ejemplos de alquilación incluye un método en el que un agente alquilante representado por $X-Z_3-R^{14}$, en el que R^{14} es como se definió anteriormente; $-Z_3-$ es un entrecruzamiento que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que puede ser sustituido opcionalmente con n números de grupos R^5 ; y X es cloro, bromo, yodo, TsO o MsO o éster acrílico ($CH_2 = CH-CO_2R^{15}$, en la que R^{15} es como se mencionó anteriormente) se hace reaccionar con una base en un disolvente. En esta reacción, el tiempo de reacción puede reducirse con la adición de un catalizador de transferencia de fase, tales como cloruro de tetrabutylamonio o cloruro de trietilbencilamonio.

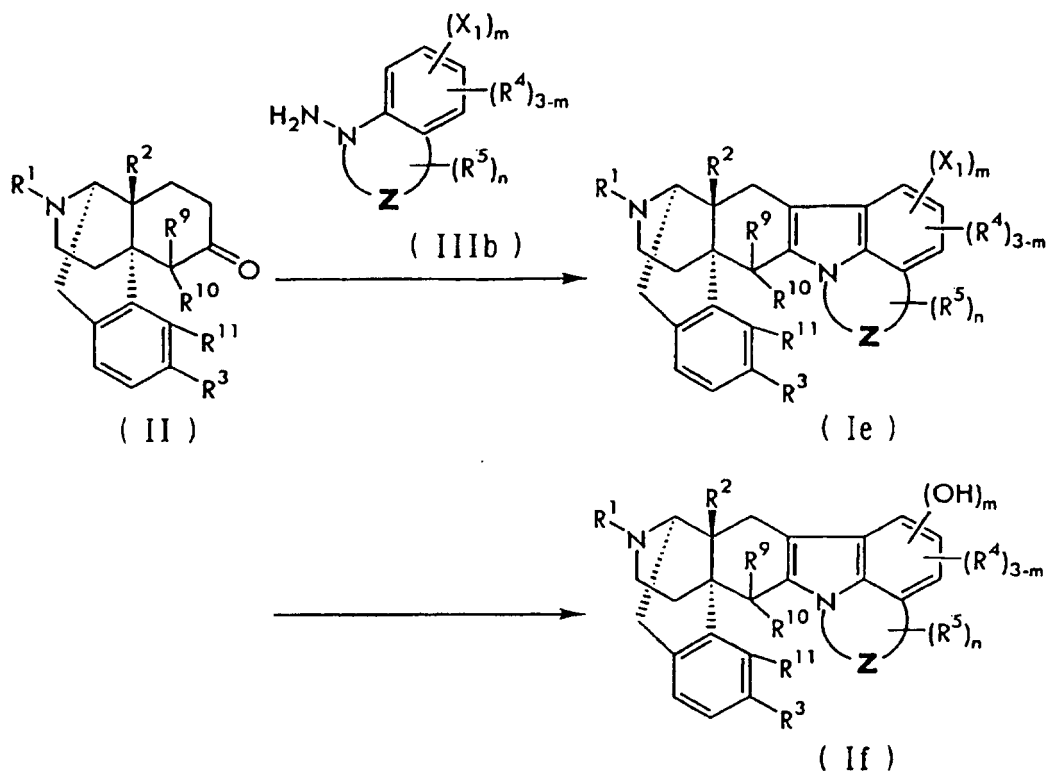
60 R^{14} en un compuesto representado por la fórmula general (VII) puede ser transformado en un ácido carboxílico mediante la hidrólisis de nitrilo o éster, obteniendo, de esta manera, un compuesto representado por la fórmula general (VIII), en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, -Z_3-$ y m son como se definieron anteriormente.

El Compuesto (Ic) puede ser producido mediante la ciclación del Compuesto (VIII). La ciclación puede ser llevada a cabo mediante la común acilación Friedel-Crafts y los ejemplos incluyen los dos métodos siguientes. Ejemplos específicos incluyen (1) un método que es llevado a cabo provocando que el ácido metanosulfónico y el pentóxido de fósforo actúen sobre el Compuesto (VIII) y (2) un método que se lleva a cabo convirtiendo el Compuesto (VIII) carboxílico en ácido clorhídrico utilizando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o similares, y provocando que ácidos, tales como el cloruro de aluminio, actúen sobre el ácido clorhídrico.

Además, el Compuesto (Id) puede ser producido provocando que un agente reductor común en un disolvente actúe sobre el Compuesto (Ic), y convirtiendo el carbonilo en hidroxilo. Ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de aluminio y litio y LS-selectrida. El Compuesto (Id) puede ser obtenido como una mezcla de α -hidroxilo y β -hidroxilo y pueden separarse el uno del otro mediante cromatografía, recristalización o técnicas similares.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (If), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , R^{11} y n son como se definieron para la fórmula general (I); R^4 es como se definió para la fórmula general (I) o hidrógeno y, como mínimo, uno de los m números de grupos R^4 es hidroxilo; $-Z-$ es un entrecruzamiento que tiene de 2 a 5 átomos de carbono; y m es un número entero de 1 a 3, puede también ser producido mediante el método que se muestra en el Esquema 4.

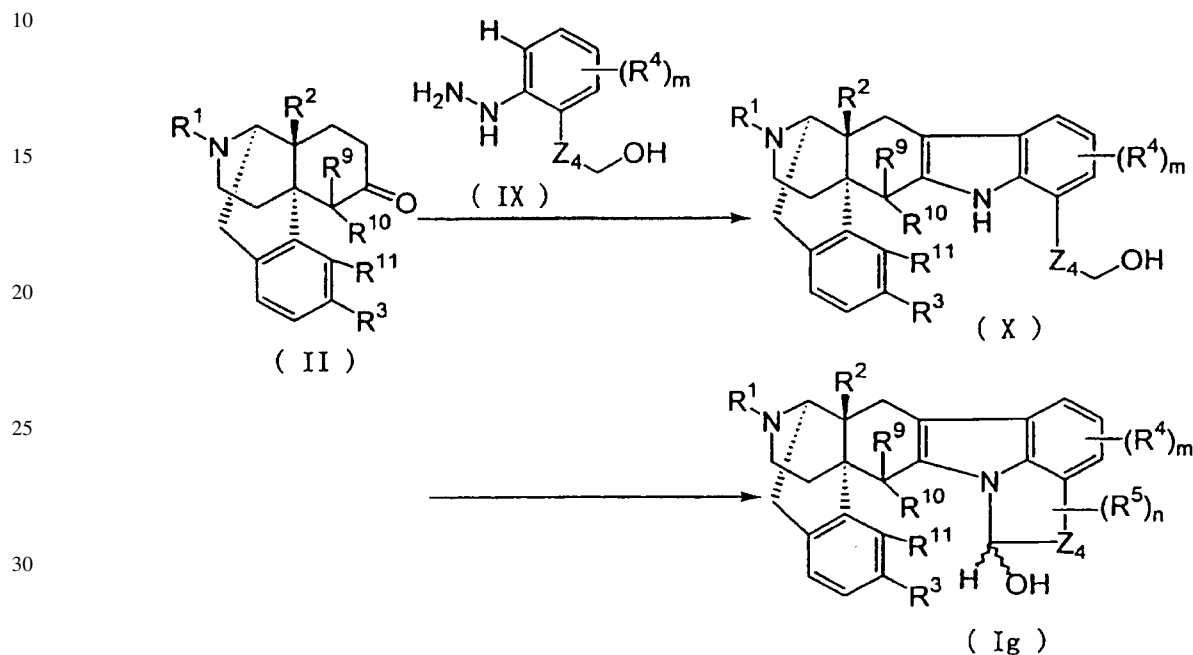
Esquema 4



Específicamente, un derivado de morfina representado por la fórmula general (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con un derivado de hidrazina, representado por la fórmula general (IIIb), en la que $-Z-$, m , n , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente; y X_1 es metoxi o bromo bajo las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en el Esquema 1 para sintetizar un compuesto representado por la fórmula general (Ie) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , m , n , $-Z-$ y X_1 son como se definieron anteriormente. Posteriormente, X_1 en el Compuesto (Ie) es transformado en hidroxilo, produciendo, de esta manera, el Compuesto (If). Ejemplos de métodos para transformar X_1 en hidroxilo incluyen: cuando X_1 es metoxi, un método que se lleva a cabo es provocar que una base, tal como $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SK}$, actúe sobre el Compuesto (Ie) en un disolvente, tal como dimetilformamida, y un método que se lleva a cabo es provocar acidez, tal como BBr_3 en un disolvente como diclorometano. Cuando X_1 es bromo, un ejemplo para transformar X_1 en hidroxilo es un método que se lleva a cabo provocando que un compuesto orgánico de litio, tal como n -butilo de litio, actúe sobre el Compuesto (Ie) en un disolvente, tal como THF, para transformar X_1 en litio, seguido de una oxidación del mismo utilizando nitrobenzono o similares, transformando de esta manera a X_1 en hidroxilo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) según la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (Ig), en la que un grupo R^5 enlazado a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno es hidroxil (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron para la fórmula general (I); $-Z_4-$ es un entrecruzamiento que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono; m es un número entero entre 0 y 3; y n es un número entero entre 0 y 8), puede también ser producido mediante el método mostrado en el Esquema 5.

Esquema 5



Específicamente, un derivado de morfina representado por la fórmula general (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definieron anteriormente, se hace reaccionar con un derivado de hidrazina, representado por la fórmula general (IX), en la que m y R^4 son como se definieron anteriormente y $-Z_4-$ es un entrecruzamiento que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, que puede ser opcionalmente sustituido por un número n de grupos R^5 bajo las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en el Esquema 1. De esta manera, puede ser sintetizado un compuesto representado por la fórmula general (X), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , $-Z-$, m y n son como se definieron anteriormente. Posteriormente, el hidroxil del Compuesto (X) es oxidado para transformarlo en un aldehído. Esto permite proceder a la ciclación y, de esta manera, puede ser obtenido el Compuesto (Ig). Un ejemplo de oxidación que puede utilizarse preferentemente es la oxidación de Swern. El Compuesto (Ig) puede ser obtenido como una mezcla de α -hidroxil y β -hidroxil y pueden separarse el uno del otro mediante cromatografía, recristalización o técnicas similares.

El derivado de indol representado por la fórmula general (I) según la presente invención es útil como medicamento. Específicamente, puede ser utilizado como medicamento que actúa sobre el receptor opioide δ , es decir, como agonista del receptor opioide δ o antagonista del receptor opioide δ . Debido a que el compuesto según la presente invención actúa selectivamente sobre el receptor opioide δ , puede utilizarse como agente, tal como analgésico, antitúxico, agente inmunosupresor o agente protector de las células cerebrales que no exhibe efectos secundarios que resultan de los receptores opioides μ o κ , tales como drogodependencia, supresión del SNC, estreñimiento, depresión respiratoria, aversión a medicamentos o efectos psicotomiméticos.

Cuando el compuesto de la presente invención es utilizado como analgésico, antitúxico, agente inmunosupresor o agente protector de las células cerebrales en la práctica clínica, el agente puede ser una base libre o su sal por sí misma. De manera alternativa, un aditivo, tales como excipiente, estabilizante, preservante, tampón, agente solubilizante, emulsionante, diluyente o agente isotónico pueden ser adecuadamente mezclados. Ejemplos de formas de dosificación incluyen: preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o siropes; preparaciones parenterales, tales como inyecciones, supositorios o medicamentos líquidos; y de administración local mediante ungüentos, cremas farmacéuticas, parches o similares. Los agentes relacionados con los receptores opioides δ , tales como analgésicos, antitúxicos, agentes inmunosupresores o agentes protectores de las células cerebrales según la presente invención comprenden el ingrediente activo mencionado preferiblemente en cantidades de 0,00001 a 90% en peso y más preferiblemente de 0,00001 a 70% en peso. Las cantidades utilizadas deben ser adecuadamente seleccionadas en dependencia de los síntomas, edad, peso corporal, método de la medicación, etc. En el caso de las inyecciones, la cantidad de ingrediente activo es de 0,1 μg a 1 g y de 1 μg a 10 g en el caso de preparaciones orales por día por adulto. Estas preparaciones pueden ser administradas en una dosis o en varias dosis por separado.

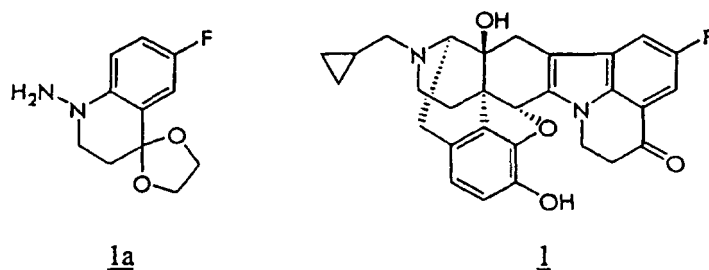
Mejores maneras de llevar a cabo la invención

La presente invención es descrita en lo adelante en más detalle en referencia a ejemplos. Estos ejemplos, sin embargo, no están destinados a limitar el alcance técnico de la presente invención.

Ejemplo 1

17-ciclopropilmetil-6,7didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-6'-oxo-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,14 β -diol 1

Fueron mezclados benzoato de naltrexona (4,33 g, 14,4 mmol) y 1-amino4(1,3-dioxolan-2-il)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 1a (3,3 g, 1 eq) en ácido acético (60 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió gota a gota en una mezcla de cloroformo (300 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (500 mL), que fue enfriada a 0°C. Una fase orgánica fue separada y una fase acuosa fue extraída con cloroformo (200 mL x 5). La fase orgánica fue colectada, secada en sulfato de sodio anhidro y después concentrada. El producto crudo resultante contenía un cetocompuesto a partir del que se eliminó el grupo ceto de la posición 6' y este producto fue purificado mediante columna de cromatografía de gel de sílice (DM 1020, Fuji Silysia, 60 g; cloroformo/metanol = 50/1 \rightarrow 30/1). De esta manera, se obtuvieron 640 mg del producto objetivo.

**Ejemplos 2 y 3**

Benzoato de 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo-[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,6' α ,14 β -trioil 2

y

Metanosulfonato de 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,6' β ,14 β -trioil 3

Fueron mezclados 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-6-oxomorfina-14 β -ol 2a (17 g, 47,8 mmol), hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina (1,8 g, 1 eq) y ácido metanosulfónico (4,6 g, 1 eq) en etanol (220 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 14 horas. Después de enfriada, fue añadida una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (60 mL) y se colectó el precipitado por filtración. El producto crudo resultante fue recristalizado a partir de una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (150 mL) y etanol (200 mL) para la purificación. De esta manera se obtuvo 17-ciclopropilmetil-6,7didehidro-4,5 α -epoxi-5'-fluoro-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 2b (18 g, rendimiento 90%).

2b (5,5 mg, 12,7 mmol) y 3-bromopropionitrilo (3,4 g, 2 eq) fueron mezclados en benceno (80 mL) y se añadió hidróxido de sodio (13 g, 25 eq) al mismo en estado disuelto en agua destilada (14 g). Se añadió cloruro de tetrabutylamonio (1,8 g, 0,5 eq) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 1 hora. Después de enfriada, se añadió agua destilada (100 mL), se realizó una separación líquida y se realizó una extracción con cloroformo (100 mL x 3). El producto resultante fue secado en sulfato de magnesio anhidro y concentrado. El producto crudo resultante fue recristalizado a partir de metanol para la purificación. De esta manera se obtuvo el 1'-(2-cianoetil)-17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-5'-fluoro-3-metoxi-indolo-[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 2c (5,7 g, rendimiento 91%).

Fueron mezclados 2c (5,7 g) e hidróxido de sodio (9,2 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 mL), etanol (100 mL) y agua destilada (50 mL) y la mezcla fue agitada a 85°C durante 44 horas. Después de enfriada, la solución de reacción fue vertida en una mezcla de acetato de etilo (300 mL) y salmuera saturada (100 mL), se realizó la separación líquida y la fase orgánica fue extraída con acetato de etilo (100 mL x 3). El producto resultante fue secado en sulfato de magnesio anhidro y concentrado. De esta manera se obtuvo el 1'-(2-carboxietil)-17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-5'-fluoro-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 2d (cuantitativamente).

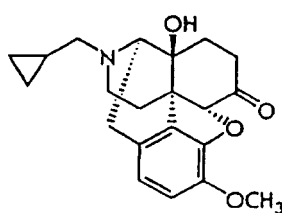
2d (1 g, 1,64 mmol) fue disuelto en diclorometano anhidro (10 mL), se añadió dicloruro de oxalilo lentamente gota a gota (0,5 mL, 2,5 eq) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Fue añadida dimetilformamida (0,01 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y la solución de reacción fue

ES 2 311 034 T3

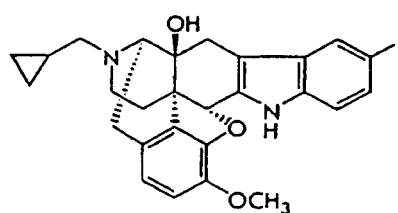
concentrada. Fueron añadidos nitrobenzeno (10 mL) y cloruro de aluminio anhidro (547 mg, 2,5 eq) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua destilada (1 mL) lentamente gota a gota, la solución de reacción fue vertida en una mezcla de cloroformo (100 mL) y agua saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), se realizó la separación líquida y la fase orgánica fue filtrada utilizando Celite. Se añadió agua destilada (100 mL) a esta solución, se realizó la separación líquida y se realizó la extracción con cloroformo (100 mL x 3). Después que el producto resultante fue concentrado, se añadieron acetato de etilo (200 mL) y ácido metanosulfónico (236 mg) y se realizó la separación líquida. Después que la fase orgánica fue extraída con agua destilada, se añadieron acetato de etilo (300 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para alcalinizar la solución. Se realizó la separación líquida y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 mL x 3). El producto resultante fue secado en sulfato de magnesio anhidro y concentrado para obtener 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-3-metoxi-6'-oxo-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-14 β -ol 2e (690 mg, rendimiento 84%).

2e (11,7 g, 23,4 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (50 mL) y metanol (150 mL) y se añadió borohidruro de sodio (2,7 g, 3 eq) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos fueron añadidos agua destilada (200 mL) y cloroformo (400 mL) para la separación líquida y posteriormente fue realizada una extracción con cloroformo (200 mL x 1). El producto resultante fue secado en sulfato de magnesio anhidro y concentrado. El producto crudo resultante fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice (Silica gel 7734, Merck, 600 g; cloroformo/metanol = 70/1 \rightarrow 20/1). De esta manera se obtuvieron 4,7 g de un componente de baja polaridad, 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-3-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-6' α ,14 β -diol 2f y 2,9 g de un componente de alta polaridad, 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-3-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-6' β ,14 β -diol 3f.

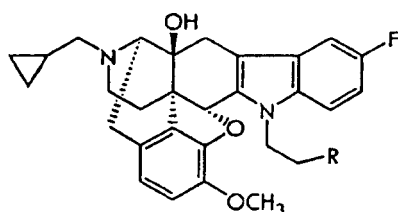
Fueron mezclados 2f (4,7 g, 9,3 mmol) y n-propanotiol (5,1 mL, 6 eq) en dimetilformamida (70 mL), se añadió a la misma t-butoxido de potasio (5,7 g, 5 eq) y la mezcla fue agitada a 135°C durante 2,5 horas. Después de enfriada, la solución de reacción fue transferida a una mezcla de tolueno (200 mL) y agua destilada (200 mL), se añadió a la misma ácido metanosulfónico (5 g) y posteriormente la mezcla fue agitada. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que la fase acuosa estuvo alcalinizada. Se realizó la separación líquida, se realizó la extracción con tolueno (200 mL x 3) y la fase orgánica fue lavada con agua destilada (200 mL x 2). El producto resultante fue secado en sulfato de magnesio anhidro y concentrado. El producto crudo resultante fue purificado mediante recristalización a partir de THF. De esta manera se obtuvieron 3,47 g de una sustancia de base libre de producto objetivo. Este producto fue disuelto en acetato de etilo, se añadió una solución de ácido benzoico (1 eq) en acetato de etilo y el solvente fue eliminado por destilación. El producto resultante fue suspendido en éter y colectado por filtración, obteniendo así el benzoato del producto objetivo 2. Además, fue utilizado 3f como material de partida en vez de 2f para obtener 3. Este producto fue transformado a metanosulfonato y se obtuvo el metanosulfonato del producto objetivo 3.



2a

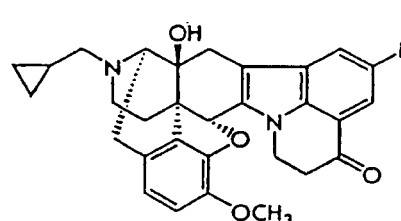


2b

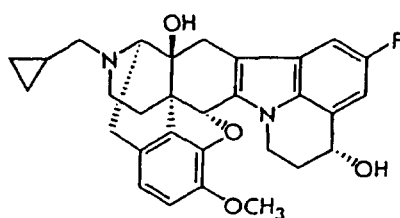
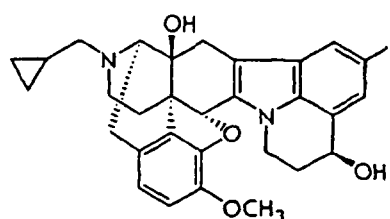
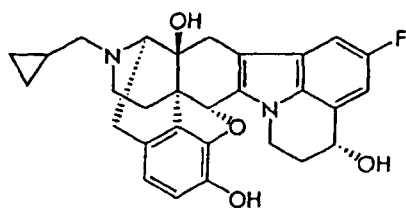
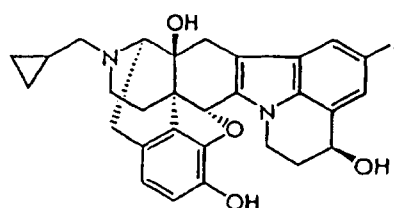


2c (R=CN)

2d (R=CO₂H)



2e

2f3f23

Ejemplos 4 y 5

17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]quinolino-[2',1':6,7]morfina-3,6' α ,14 β -triol 4

y

17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,6' β ,14 β -triol 5

Los productos objetivos fueron sintetizados según el método descrito en los Ejemplos 2 y 3. Como material de partida fueron utilizados 17-alil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-6-oxomorfina-14 β -ol 4a e hidrocloreuro de 4-fluorfenilhidrazina para obtener 17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-5'-fluoro-3-metoxi-indolo[2',3':6,7] morfina-14 β -ol 4b.

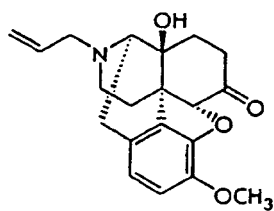
Fueron mezclados 4b (17,8 g, 41,2 mmol), acrilato de etilo (10 g, 2 eq), cloruro de tetrabutilamonio (16 g, 0,5 eq) y carbonato de potasio (17 g, 3 eq) en acetonitrilo (450 mL) y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriada, la materia insoluble fue separada por filtración y el filtrado fue concentrado. Después que el concentrado fue disuelto en cloroformo (350 mL) se añadió agua destilada (250 mL) para la separación líquida y se añadió sulfato de magnesio anhidro para el secado, seguido de una concentración. De esta manera se obtuvo 17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-1'(etoxicarboniletil)-5'-fluoro-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]-morfina-14 β -ol 4c.

Se dejó actuar hidróxido de sodio sobre 4c (2,2 g) para la hidrólisis. De esta manera se obtuvo 1'-(2-carboxietil)-17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-5'-fluoro-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]-morfina-14 β -ol 4d.

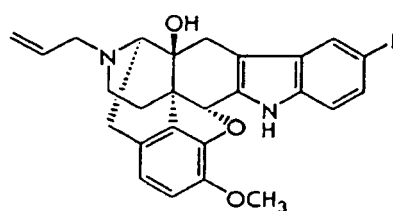
Se dejó actuar dicloruro de oxalilo sobre 4d y después se dejó actuar cloruro de aluminio sobre el mismo. De esta manera se obtuvo 17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-6'-oxo-3-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-14 β -ol 4e.

Se dejó actuar borohidruro de sodio sobre 4e para la reducción. De esta manera se obtuvieron 17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-3-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]-quinolino[2',1':6,7]morfina-6' α ,14 β -diol 4f y 17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-3-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrol[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-6' β ,14 β -diol 5f.

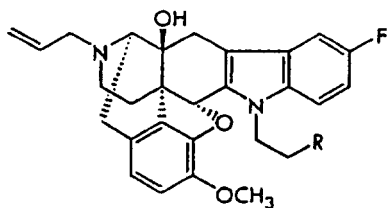
El producto objetivo 4 fue obtenido dejando actuar n-propanotiol y t-butoxido de potasio sobre 4f. Además, el producto objetivo 5 fue obtenido utilizando 5f en vez de 4f como material de partida.



4a

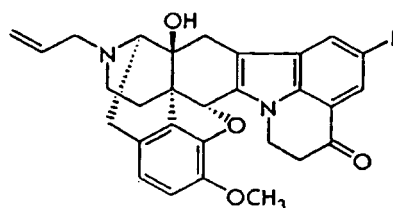


4b

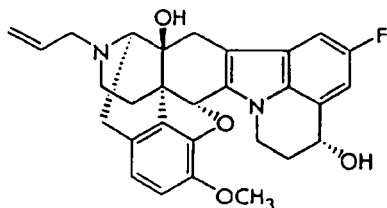


4c(R=CO₂Et)

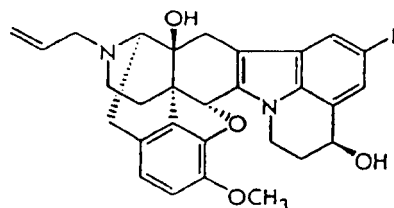
4d(R=CO₂H)



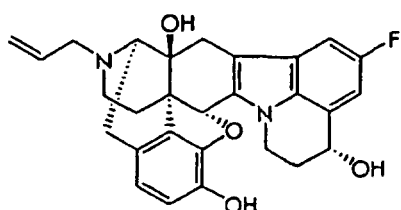
4e



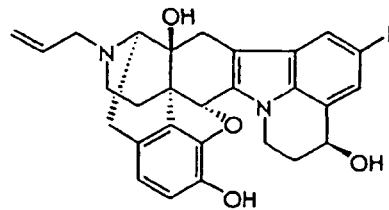
4f



5f



4



5

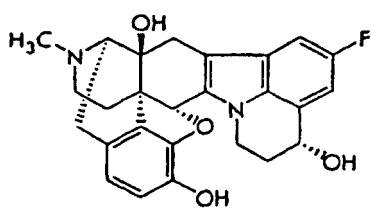
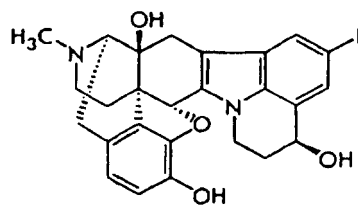
55 Ejemplos 6 y 7

Benzoato de 6,7-didehidro-4,5α-epoxi-8'-fluoro-17-metil-5'-6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolino[2',1':6,7]morfin-3,6'α,14β-triol 6

60 y

Benzoato de 6,7-didehidro-4,5α-epoxi-8'-fluoro-17-metil-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfin-3,6'β,14β-triol 7

65 Los productos objetivo fueron sintetizados según el método descrito en los Ejemplos 4 y 5. Como material de partida fue utilizado 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-oxomorfin-14β-ol para obtener 6 y 7. Los productos objetivo fueron obtenidos transformando a estas sustancias en sales del ácido benzoico.

67

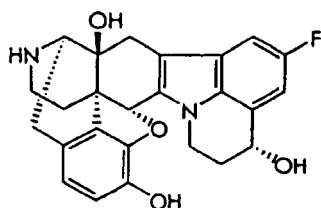
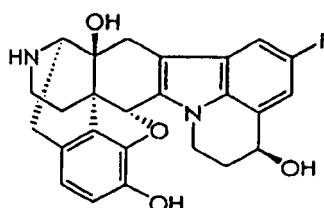
Ejemplos 8 y 9

6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]-morfina-3,6' α ,14 β -triol 8

y

6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,6' β ,14 β -triol 9

Fueron mezclados 4 (9,0 g, 19 mmol) y clorotris(trifenilfosfina)rodio (5,0 g) en acetonitrilo (300 mL) y agua destilada (100 mL) y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 4 horas. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el concentrado fue purificado mediante una columna cromatográfica en gel de sílice (Silica gel NH-DM 1020, Fuji Silysia, 400 g; cloroformo/metanol = 25/1). El producto resultante fue purificado mediante recristalización a partir de metanol/cloroformo para obtener el producto objetivo 8. Además, 5 fue utilizado como material de partida en vez de 4 para obtener el producto objetivo 9.

89

Ejemplos 10 y 11

Tartrato de 6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino-[2',1':6,7]morfina-3,6' α ,14 β -triol 10

y

Tartrato de 6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,6' β ,14 β -triol 11

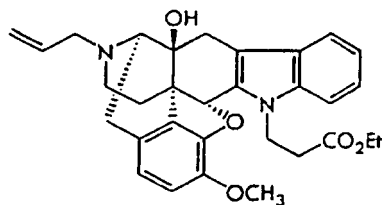
Según el método descrito en los Ejemplos 4 y 5, se utilizaron 4a y fenilhidrazina como materiales de partida para obtener 1'-(2-carboxietil)-17-alil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 10a.

Fueron mezclados 10a (2,5 g, 4,9 mmol), 5% paladio/carbón vegetal (contenido de agua 50%, 375 mg) y ácido acético (0,6 mL) en etanol (60 mL) y agua destilada (15 mL) y la mezcla fue calentada bajo reflujo durante 24 horas. La solución de reacción fue filtrada utilizando Celite, fueron añadidas una solución acuosa de bicarbonato de sodio y cloroformo al filtrado y se realizó la separación líquida. Después que la fase orgánica fue secada en sulfato de sodio anhidro, se realizó la filtración y la concentración. De esta manera se obtuvo 1'-(2-carboxietil)-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 10b (cuantitativamente).

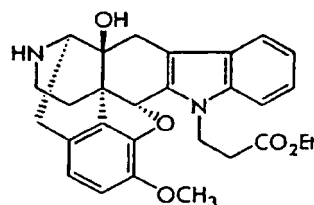
Fueron mezclados 10b (2,3 g, 4,9 mmol), fenilacetaldéhid (50% alcohol isopropílico, 2,3 g), ácido acético (0,33 mL) y triacetoxiborohidruo de sodio (2,1 g) en THF anhidro (50 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Fueron añadidos acetona y una solución acuosa de acetato de sodio a la solución de reacción y se realizó la extracción con cloroformo. El producto resultante fue secado en sulfato de sodio anhidro y el concentrado fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice (Silica gel 7734, Merck, cloroformo/metanol = 100/1 \rightarrow 75/1). De esta manera se obtuvo 1'-(2-carboxietil)-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-3-metoxi-indolo[2',3':6,7]morfina-14 β -ol 10c.

ES 2 311 034 T3

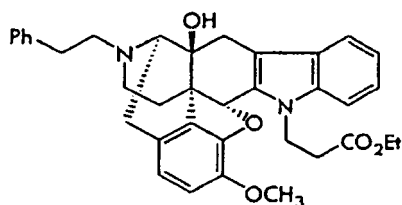
Según el método descrito en los Ejemplos 4 y 5, 10c fue utilizado como material de partida en vez de 4c para obtener 6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-3-metoxi-6'-oxo-5',6'-dihidro-4'H-pirrollo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7] morfina-14 β -ol 10d. Además, según el método descrito en los Ejemplos 4 y 5, 10d fue utilizado como material de partida para obtener 10 y 11. Estos productos fueron transformados en sales del ácido tartárico y se obtuvieron los productos objetivo.



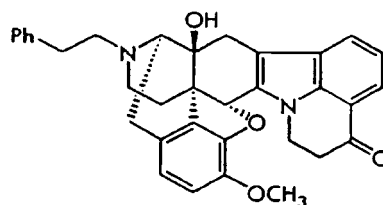
10a



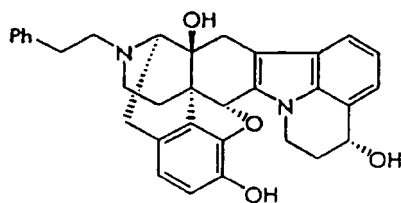
10b



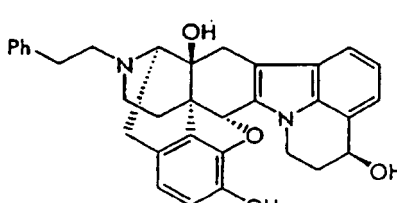
10c



10d



10



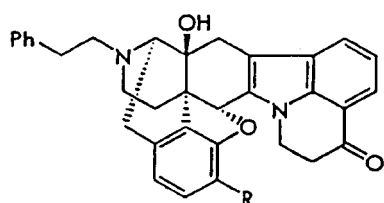
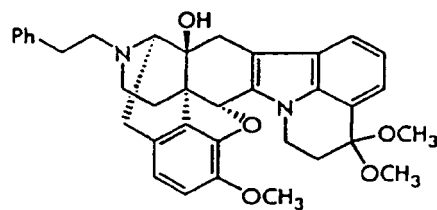
11

Ejemplo 12

Metanosulfonato de 6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-6'-oxo-5',6'-dihidro-4'H-pirrollo[3,2,1-ij]-quinolino[2',1':6,7]morfina-3,14 β -diol 12

Fueron mezclados el producto intermedio 10d (120 mg, 0,23 mmol) descrito en el Ejemplo 10, orto formato de metilo (0,6 mL) y ácido p-toluenosulfónico (51 mg) en metanol (6 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Fue añadida una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la solución de reacción y se realizó la extracción con cloroformo. El producto resultante fue secado con sulfato de sodio anhidro y concentrado. De esta manera se obtuvo 6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-17-feniletíl-3,6',6'-trimetoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrollo[3,2,1-ij]quinolino [2',1':6,7]morfina-14 β -ol 12a (cuantitativamente).

Fueron mezclados 12a (99 mg, 0,17 mmol) y n-propanotiol (0,15 mL) en dimetilformamida (4 mL), se añadió a la misma t-butoxido de potasio (158 mg) y la mezcla se agitó a 130°C durante 19 horas. Después de enfriada, se añadió ácido clorhídrico 1N (2 mL) y la mezcla fue agitada. Se añadió a la misma una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se realizó la extracción con tolueno y la fase orgánica fue lavada con agua destilada. La fase orgánica fue secada en sulfato de sodio anhidro y concentrada. El producto crudo resultante fue purificado mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (Silica gel 7734, Merck, cloroformo/metanol = 200/1 \rightarrow 50/1) para obtener 12. Este compuesto fue transformado en sal con ácido metanosulfónico para obtener el producto objetivo.

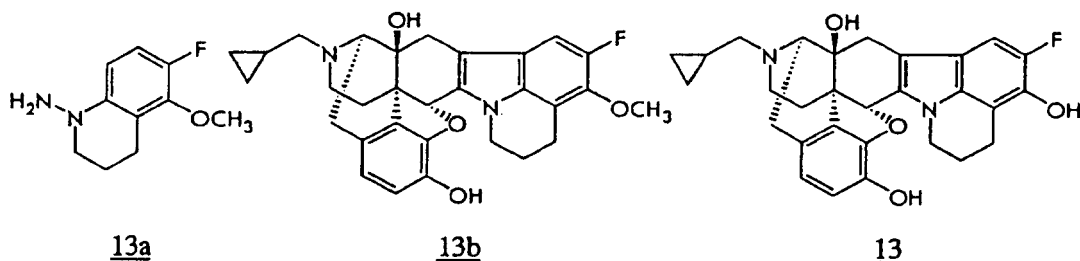
**10d** (R=OCH₃)**12** (R=OH)**12a**

Ejemplo 13

Metanosulfonato de 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,7',14 β -triol 13

Según el método de síntesis de indol descrito en el Ejemplo 1, fueron utilizados benzoato de naltrexona y 1-amino-6-fluoro-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 13a como materiales de partida para obtener 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-7'-metoxi-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino [2',1':6,7]morfina-3,14 β -diol 13b.

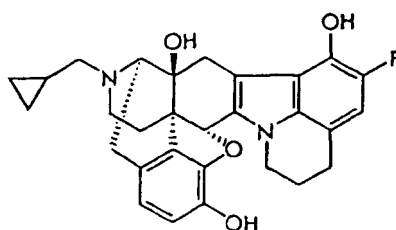
13b (400 mg, 0,79 mmol) fue disuelto en diclorometano seco (5 mL), se añadió una solución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 4,9 mL, 4,9 mmol) a 0°C y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después del completamiento de la reacción, se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28% (10 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla fue transferida a una mezcla de cloroformo (100 mL) y agua destilada (70 mL) y se realizó la separación líquida. Una fase acuosa fue extraída con cloroformo y fue colectada una fase orgánica, seguida de secado y concentración. El producto resultante fue purificado mediante una columna de gel de sílice para obtener 222 mg de una sustancia de base libre del producto objetivo. Este producto fue disuelto en cloroformo y metanol, se añadió ácido metanosulfónico (1 eq) y el solvente fue eliminado por evaporación. El producto resultante fue resuspendido en éter y colectado por filtración, obteniendo, de esta manera, los productos objetivo.



Ejemplo 14

Metanosulfonato de 17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5 α -epoxi-8'-fluoro-5',6'-dihidro-4'H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolino[2',1':6,7]morfina-3,9',14 β -triol 14

El producto objetivo fue sintetizado según el método descrito en el Ejemplo 13. Se utilizó como material de partida 1-amino-6-fluoro-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en vez de 13a. De esta manera fue obtenido el producto objetivo.

**14**

ES 2 311 034 T3

Las propiedades físico-químicas de los compuestos según la presente invención enumerados en los Ejemplos se muestran en las tablas a continuación.

TABLA 26

5

10

15

20

25

30

35

40

Compuesto 1	<p>Rendimiento: 9% Base libre (KBr) cm-1: 3406, 2925, 2833, 1685, 1638, 1493, 1458, 1384, 1211, 1140, 1048, 866. 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 0,11-0,23 (2H, m), 0,50-0,66 (2H, m), 0,83-0,96 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,24-2,54 (4H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,50-3,00 (5H, m), 3,14 (1H, d, J=19 Hz), 3,38 (1H, d, J=6,0 Hz), 4,25-4,45 (2H, m), 5,72 (1H, s), 6,53 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,58 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,23-7,33 (2H, m).</p>
Compuesto 2	<p>Rendimiento: 76% Benzoato mp: 170°C (descomposición) IR (KBr) cm-1: 3397, 2928, 1596, 1550, 1495, 1383, 723. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 0,08-0,22 (2H, m), 0,43-0,57 (2H, m), 0,83-0,95 (1H, m), 1,55-1,65 (1H, m), 2,08-2,25 (3H, m), 2,28-2,55 (4H, m), 2,62-2,80 (3H, m), 3,08 (1H, d, J=19 Hz), 3,29 (1H, d, J=6,3 Hz), 4,14-4,26 (1H, m), 4,26-4,38 (1H, m), 4,92 (1H, m), 5,50 (1H, br s), 5,74 (1H, s), 6,51 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J=2,2, 10 Hz), 7,04 (1H, dd, J=2,2, 10 Hz), 7,50 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=7,1,7,2 Hz), 7,95 (2H, m), 8,95 (1H, br s). MS(Fab):489 [M+H]⁺. Análisis elemental: C₂₉H₂₉N₂O₄F₁·1,0PhCO₂H·0,1AcOEt·0,6H₂O Calculado: C 69,36; H 5,92; N 4,44; F 3,01. Encontrado: C 69,44; H 5,94; N 4,50; F 3,15.</p>
Compuesto 3	<p>Rendimiento: 74% Metanosulfonato mp: 240°C (descomposición) IR (KBr) cm-1: 3420, 2360, 2340, 1653, 1206, 1048. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ: 0,37-0,55 (2H, m), 0,55-0,80 (m, 2H), 1,80-1,88 (1H, m), 2,03-2,20 (1H, m), 2,20-2,38 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,45-2,80 (4H, m), 2,82-3,00 (1H, m), 2,90 (1H, d, J=16 Hz), 3,05-3,18 (1H, m), 3,18-3,50 (4H, m), 4,06 (1H, d, J=6,0 Hz), 4,19-4,38 (2H, m), 4,97-5,02 (1H, m), 5,62 (1H, br s), 5,90 (1H, s), 6,36 (1H, br s), 6,60 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,63 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J=2,2, 10 Hz), 7,00 (1H, dd, J=2,2, 10 Hz), 8,95 (1H, br s), 9,23 (1H, br s). MS (EI): 488 [M]⁺ (base libre) Análisis elemental: C₂₉H₂₉N₂O₄F₁·1,0MeSO₃H·0,16AcOEt·0,50H₂O Calculado: C 60,55; H 5,85; N 4,61; S 5,28; F 3,13. Encontrado: C 60,52; H 5,81; N 4,52; S 5,52; F 3,14.</p>

45

TABLA 27

50

55

60

65

Compuesto 4	<p>Rendimiento: 71% Base libre IR (KBr) cm-1: 3387, 2922, 2835, 1626, 1495, 1455, 1367, 1287, 1230, 1136, 1113, 1046, 995, 942, 865, 797. 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 1,74 (1H, d, J=9,0 Hz), 2,24-2,39 (4H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,16-3,24 (4H, m), 4,25-4,33 (1H, m), 4,37-4,46 (1H, m), 4,96-5,00 (1H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 5,71 (1H, s), 5,83-5,94 (1H, m), 6,51-6,57 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J=8,0, 1,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J=7,7, 2,2 Hz). MS(EI): 474 [M]⁺.</p>
Compuesto 5	<p>Rendimiento: 81% Base libre IR (KBr) cm-1: 3377, 2923, 2840, 1625, 1495, 1456, 1366, 1318, 1288, 1230, 1137, 1113, 1059, 994, 967, 908, 863, 797, 750. 1H-NMR (300 MHz, CD₃OD)δ: 1,73 (1H, d, J=11,2 Hz), 2,22-2,40 (4H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 3,15-3,23 (4H, m), 4,22-4,30 (1H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 4,97-5,01 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 5,70 (1H, s), 5,82-5,95 (1H, m), 6,53 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,56 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,0, 1,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J=8,0, 2,2 Hz). MS (EI): 474 [M]⁺.</p>

ES 2 311 034 T3

TABLA 27 (continuación)

5 10 15	<p>Rendimiento: 70% Benzoato mp: 178-182°C. IR (KBr) cm-1: 3388, 1625, 1596, 1550, 1495, 1454, 1384, 1140, 1123, 1110, 939. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,60 (1H, m), 2,03-2,28 (3H, m), 2,30-2,54 (3H, m), 2,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=15 Hz), 2,62-2,77 (1H, m), 2,98 (1H, d, J=6,0 Hz), 3,16 (1H, d, J=19 Hz), 3,35 (1H, br s), 4,12-4,27 (1H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,51 (1H, br s), 5,73 (1H, s), 6,52 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J=2,2, 9,6 Hz) 7,01 (1H, dd, J=2,0, 10 Hz), 7,46-7,54 (2H, m), 7,58-7,65 (1H, m), 7,92-7,98 (2H, m), 8,99 (1H, br s). MS (EI): 448 [M]⁺ (base libre). Análisis elemental: C₂₆H₂₅N₂O₄F₁·1,0PhCO₂H·0,8H₂O Calculado: C 67,64; H 5,71; N 4,91; F 3,22. Encontrado: C 67,75; H 5,62; N 4,79; F 3,25.</p>
-----------------------	---

TABLA 28

25 30 35	<p>Rendimiento: 70% Benzoato mp: 186°C (descomposición). IR (KBr) cm-1: 3378, 1596, 1550, 1383, 1285, 1110, 862, 723. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,59 (1H, m), 2,02-2,37 (6H, m), 2,38 (3H, s), 2,66 (1H, d, J=15 Hz), 2,62-2,78 (1H, m), 2,97 (1H, d, J=6,0 Hz), 3,16 (1H, d, J=18 Hz), 3,35 (1H, br s), 4,15-4,27 (1H, m), 4,27-4,40 (1H, m), 4,93 (1H, m), 5,57 (1H, br s), 5,73 (1H, s), 6,51 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J=2,0, 10 Hz), 7,01 (1H, dd, J=2,5, 10 Hz), 7,45-7,54 (2H, m), 7,57-7,65 (1H, m), 7,92-7,98 (2H, m). MS (EI): 448 [M]⁺. Análisis elemental: C₂₆H₂₅N₂O₄F₁·0,98PhCO₂H·0,21Et₂O·0,11·0,40H₂O Calculado: C 68,21; H 5,53; N 5,04; F 3,13. Encontrado: C 68,50; H 5,76; N 4,74; F 3,21.</p>
40 45 50	<p>Rendimiento: 28% Base libre mp: 300°C (descomposición) IR (KBr) cm-1: 3364, 2912, 1631, 1496, 1447, 1272, 1145, 1073, 1049, 982, 948, 866, 797. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,43 (1H, d, J=10 Hz), 2,08-2,27 (3h, m), 2,36 (1H, d, J=15 Hz), 2,50-2,68 (3H, m), 2,91 (1H, d, J=18 Hz), 3,05 (1H, d, J=6,6 Hz), 3,10 (1H, d, J=6,6 Hz), 3,16 (1H, d, J=6,3 Hz), 4,15-4,32 (2H, m), 4,89 (1H, br s), 5,50 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,61 (1H, s), 6,45 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,85 (1H, dd, J=7,7, 2,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J=8,0, 2,2 Hz), 8,91 (1H, br s). MS (EI): 434 [M]⁺ Análisis elemental: C₂₅H₂₃N₂O₄F·1,4H₂O Calculado: C 65,32; H 5,66; N 6,09; F 4,13. Encontrado: C 65,59; H 5,29; N 5,89; F 4,17.</p>
55 60	<p>Rendimiento: 40% Base libre mp: 300°C (descomposición) IR (KBr) cm-1: 3377, 2922, 1627, 1495, 1450, 1369, 1288, 1227, 1142, 1107, 1052, 949, 871, 798. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,42 (1H, d, J=5,2 Hz), 2,05-2,14 (1H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,35 (1H, d, J=16 Hz), 2,20-2,68 (3H, m), 2,90 (1H, d, J=17,9 Hz), 3,03-3,15 (3H, m), 4,06 (1H, br s), 4,05-4,32 (2H, m), 4,85-4,97 (1H, m), 5,53 (1H, d, J=5,2 Hz), 5,61 (1H, s), 6,45 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,49 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,82-6,87 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 8,89 (1H, br s). MS (EI): 434 [M]⁺. Análisis elemental: C₂₅H₂₃N₂O₄F·0,9H₂O·0,3MeOH Calculado: C 66,02; H 5,69; N 6,09; F 4,13. Encontrado: C 66,26; H 5,64; N 5,80; F 3,99.</p>

65

ES 2 311 034 T3

TABLA 29

5 10 15	<p>Rendimiento: 38% Tartrato mp: 160 °C (descomposición). IR (KBr) cm-1: 3320, 2926, 1720,1618, 1406, 1306, 1265, 1214, 1068, 937, 681. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,62 (1H, m), 2,13 (2H, m), 2,24-250 (3H, m), 2,72 (1H, d, J=16 Hz), 2,72-3,00 (6H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 4,07-4,25 (1H, m), 4,18 (2H, s), 4,25-4,38 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,38 (1H, br s), 5,78 (1H, s), 6,52 (2H, m), 6,92 (1H, m), 7,04 (1H, m), 7,10-7,37 (6H, m), 9,00 (1H, br s). MS (ESI): Calculado: 521,2440 Encontrado: 521,2442 [M+H]+.</p>
20 25	<p>Rendimiento: 67% Tartrato mp: 153 °C (descomposición). IR (KBr) cm-1: 3320, 2926, 1720,1619, 1506, 1406, 1305, 1264, 1214, 1067, 680. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,62 (1H, m), 2,15 (2H, m), 2,25-2,47 (3H, m), 2,72 (1H, d, J=15 Hz), 2,72-3,00 (6H, m), 3,10-3,32 (2H, m), 4,10-4,37 (2H, m), 4,18 (2H, s), 4,93 (1H, m), 5,40 (1H, br s), 5,76 (1H, s), 6,53 (2H, m), 6,91 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,10-7,38 (6H, m), 9,00 (1H, br s). MS (ESI): Calculado: 521,2440 Encontrado: 521,2421 [M+H]+.</p>
30 35	<p>Rendimiento: 26% Metanosulfonato mp: 230 °C (descomposición). IR (KBr) cm-1: 3423, 2927, 1676, 1589, 1487, 1457, 1355, 1290, 1196, 1116, 1045, 937. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 1,90 (1H, m), 2,56-3,40 (10H, m), 3,01 (1H, d, J= 16 Hz), 3,57 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,42-4,57 (1H, m), 4,57-4,70 (1H, m), 5,98 (1H, s), 6,39 (1H, br s), 6,65 (2H, m), 7,16 (1H, m), 7,25-7,43 (6H, m), 7,55 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,0 Hz), 9,19 (1H, br s), 9,23 (1H, br s). MS (ESI): Calculado: 519,2284 Encontrado: 519,2258 [M+H]+.</p>

TABLA 30

45 50 55	<p>Rendimiento: 77% Metanosulfonato mp: 180 °C (descomposición) IR (KBr) cm-1: 3434,1637,1480, 1459,1191,1045. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 0,35-0,55 (2H, m), 0,55-0,78 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,98-2,25 (1H, 2H), 2,45-3,00 (7H, m), 2,85 (1H, d, J=13 Hz), 3,05-3,30 (2H, m), 3,32-3,50 (2H, m), 4,03 (1H, d, J=6,0 Hz), 4,00-4,15 (1H, m), 4,15-4,27 (1H, m), 5,83 (1H, s), 6,32 (1H, br s), 6,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,63 (1H, d, J=8,0 Hz), 6,93 (1H, d, J=11 Hz), 8,83-9,06 (2H, m), 9,20 (1H, br s). MS (EI): 489 [M]+ (base libre). Análisis elemental: C₂₉H₂₉N₂O₄F₁·1,15MeSO₃H·0,1Et₂O·0,4H₂O Calculado: C 59,97; H 6,09; N 4,40; S 5,79, F 2,98. Encontrado: C 59,94; H 5,91; N 4,42; S 5,86, F 3,18.</p>
------------------------	--

ES 2 311 034 T3

TABLA 30 (continuación)

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>Rendimiento: 30% Metanosulfonato mp: 280 °C (descomposición) IR (KBr) cm⁻¹: 3398, 2928, 1638, 1560, 1521, 1508, 1458, 1437, 1380, 1328, 1291, 1194, 1116, 1024, 943, 914, 868, 839, 784. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,41-0,45 (1H, m), 0,47-0,51 (1H, m), 0,64-0,65 (1H, m), 0,71-0,76 (1H, m), 1,04-1,10 (1H, m), 1,82 (1H, d, J=11 Hz), 2,06-2,10 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,31 (3,9H, s), 2,58 (1H, td, J=13,2, 4,6 Hz), 2,63 (1H, d, J=18,3Hz), 2,69-2,75 (1H, m), 2,81-2,83 (1H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,09 (1H, d, J=11 Hz), 3,25 (1H, d, J=16 Hz), 3,29 (1H, d, J=7,1 Hz), 3,36-3,46 (3H, m), 4,07 (1H, d, J=7,1 Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 4,21-4,25 (1H, m), 5,83 (1H, s), 6,30 (1H, br s), 6,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,70 (1H, d, J=12 Hz), 8,89 (1,3H, brs), 9,22 (2H, br s). MS (FAB): 489 [M+H]⁺. Análisis elemental: C₂₉H₂₉N₂O₄F₃·1,3MeSO₃H·0,2H₂O Calculado: C 58,97; H 5,65; N 4,52; S 6,76; F 3,08. Encontrado: C 59,17; H 5,89; N 4,62; S 6,61; F 2,87.</p>
--	---

Ejemplo 15

Actividades opioides

La capacidad antagonista contra los agonistas de los receptores opioides, por ejemplo, morfina (μ), DPDPE (δ) y U50,488H (κ) fue evaluada utilizando conductos deferentes de ratón (MVD).

Fueron utilizados en este experimento ratones machos de la cepa ddy. Cada conducto deferente aislado de los ratones fue colocado en un tubo Magnus que se mantuvo a 37°C, lleno de una solución Krebs-Henseleit (NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; CaCl₂ 2,5 mM; KH₂PO₄ 1,1 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 11 mM) y aireado con dióxido de carbono 5% y oxígeno 95%. Se aplicó una estimulación eléctrica a través de los electrodos de platino en forma de anillo superior e inferior a 0,1 Hz y 5,0 mS. La contracción del tejido fue registrada en un polígrafo utilizando un Transductor Isométrico.

Morfina, DPDPE y U50,488H fueron añadidos de forma acumulativa para determinar los valores de IC₅₀ (concentración a la que hay un 50% de inhibición de la contracción inducida por estimulación eléctrica). A continuación, 10 nM del compuesto muestra fueron añadidos al sistema de antemano y 20 minutos más tarde fueron añadidos de forma acumulativa morfina, DPDPE y U50,488H. Según el procedimiento anterior, fue determinada la proporción de los valores de IC₅₀ de la morfina, DPDPE y U50,488H en presencia del compuesto muestra con respecto a los valores en ausencia de este y fueron calculados los valores de pA₂ según el método de Schild y otros (Schild, H. O., Br. J. Pharmacol. Chemother. 4, 277 (1949)). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

TABLA 31

Resultado de los ensayos de antagonismo contra receptor opioide

Compuesto	pA ₂		
	μ	δ	κ
3	N.D.	8,4	N.D.

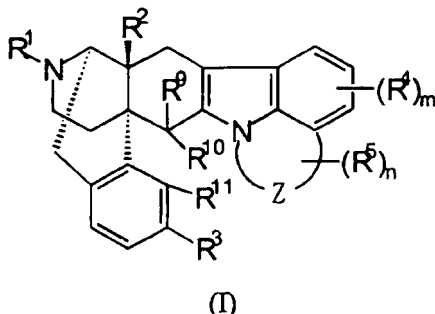
N.D.: el valor de pA₂ es indeterminado debido a que el compuesto no antagoniza.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención actúa selectivamente sobre el receptor opioide δ con una alta afinidad. De esta manera, puede ser utilizado como agente, tal como analgésico, antitussivo, agente inmunosupresor o agente protector de células cerebrales, que no exhibe ningún efecto secundario, tal como drogodependencia, supresión del SNC, estreñimiento, depresión respiratoria, aversión a medicamentos o efectos psicotomiméticos.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de indol representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

10

15

20 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, arilo de 6 a 12 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en la que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-il-alquilo (en la que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono);

25

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o alciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 2 a 5 átomos de carbono, aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono o aralquiloxi de 7 a 13 átomos de carbono;

30

-Z- es un entrecruzamiento que tiene de 2 a 5 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 3;

35

n es un número entero de 0 a 10;

m número de grupos R^4 y n número de grupos R^5 son independientemente flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, fenilo, isotiocianato, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $(CH_2)_pOR^6$, $(CH_2)_pCO_2R^6$, $SO_2NR^7R^8$, $CONR^7R^8$, $(CH_2)_pNR^7R^8$ ó $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$, (en los que p es un número entero de 0 a 5; R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; y R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono), entre los n números de grupos R^5 anteriores, dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono comparten en un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo, o entre los m números de grupos R^4 y n números de grupos R^5 , dos grupos R^4 adyacentes, dos grupos R^5 adyacentes, o un grupo R^4 y un grupo R^5 pueden estar unidos el uno al otro para formar un anillo fusionado de benceno, piridina, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano, con la condición de que tanto m como n no pueden ser 0 simultáneamente y, además, al menos uno de los grupos R^4 y R^5 representa hidroxilo, o dos grupos R^5 unidos al mismo átomo de carbono forman un grupo oxo;

R^9 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono, $(CH_2)_pOR^6$ ó $(CH_2)_pCO_2R^6$, en el que p y R^6 fueron definidos anteriormente; y

50

R^{10} y R^{11} están unidos el uno al otro para formar -O-, -S- o -CH₂- o R^{10} es hidrógeno, mientras que R^{11} es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o aciloxi alifático de 1 a 5 átomos de carbono.

55

2. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R^3 es hidrógeno, hidroxilo o acetoxi o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

3. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R^3 es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R^1 es cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono o alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

ES 2 311 034 T3

5. Derivado de indol, según la reivindicación 4, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R¹ es ciclopropilmetilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 6. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 13 átomos de carbono, furan-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-il-alquilo (en el que la fracción alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Derivado de indol, según la reivindicación 6, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque R¹ es hidrógeno, metilo, fenetilo, furan-2-iletilo o tiofen-2-iletilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque dos grupos R⁵ unidos al mismo átomo de carbono comparten un átomo de oxígeno para formar un grupo oxo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque, como mínimo, uno de los m grupos R⁴ es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. Derivado de indol, según la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I) **caracterizado** porque, como mínimo, uno de los n grupos R⁵ es hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Medicamento que comprende el derivado de indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

25 12. Composición farmacéutica que comprende el derivado de indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30 13. Uso del derivado de indol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la elaboración de un medicamento que actúa sobre el receptor opioide δ .

35

40

45

50

55

60

65