



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340204

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 221/26 (2006.01)

C07D 221/28 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20072839	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.11.03 PCT/US2005/039911
(22)	Inng.dag	2007.06.04	(85)	Videreføringsdag	2007.06.04
(24)	Løpedag	2005.11.03	(30)	Prioritet	2004.11.05, US, 60/625,348
(41)	Alm.tilgj	2007.08.03			
(45)	Meddelt	2017.03.20			
(73)	Innehaver	Rensselaer Polytechnic Inst, 110 8th Street, US-NY12180 TROY, USA			
(72)	Oppfinner	Mark P. Wentland, 4675 Telescope Avenue, US-CA92008 CARLSBAD, USA			
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Oscarsgate 20, 0352 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	4-hydroksybenzomorfaner
(56)	Anførte publikasjoner	US 2003/187009 A1
(57)	Sammendrag	

4-Hydroksybenzomorfaner som inneholder karboksamid eller tiokarboksamid i 3-posisjon er nyttige som analgetiske midler, anti-diaré midler, antikonvulsanter, antitussiver og anti-avhengighet medisiner.

4-HYDROKSYBENZOMORFANER

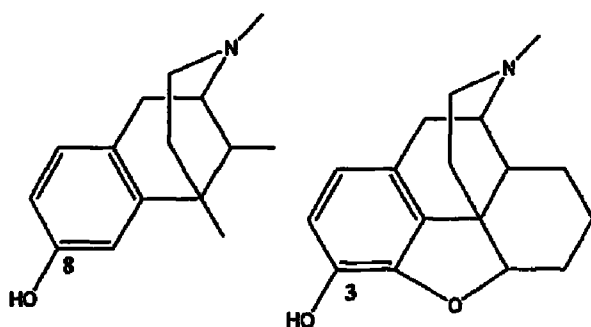
[001] Oppfinnelsen angår 4-hydroksybenzomorfaner substituert i 3-posisjon med karboksamid eller tiokarboksamid. Forbindelsene er nyttige som

- 5 analgetiske midler, anti-diaré midler, antikonvulsanter, antihostemidler, anti-kokain, og anti-avhengighet medisiner.

Bakgrunn for oppfinnelsen

- [002] Opiater har vært gjenstand for intens forskning siden isolering av morfin i
 10 1805, og tusenvis av forbindelser som har opiat eller opiat-liknende aktivitet har blitt identifisert. Mange opioid reseptor-interaktive forbindelser som inkluderer de anvendt for produsering av analgetikum (for eksempel, morfin) og de som blir anvendt for behandling av stoff misbruk (for eksempel naltrexone og cyclazocine) har blitt benyttet i human terapi. Nesten alle terapeutisk nyttige
 15 opoider i benzazocine og morfinan klassene har en fenolisk hydroksyl gruppe (OH) i en posisjon som er nummerert "8" i nummerering system som blir brukt for 2,6-metano-3-benzazociner [for eksempel, cyclazocine og EKC (etylketocyclazocin)] og som er nummerert "3" i nummerering systemet som blir brukt for morfinaner (for eksempel, morfin).

20



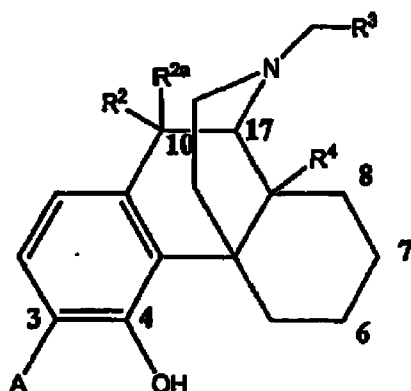
benzomorfan

morfinan

25 nummerering

nummerering

[003] Selv om forbindelsene fra foreliggende oppfinnelse ikke innehar furan ringen til morfinanene, vil morfinan nummerering systemet bli anvendt:



5

2,6-Metano-3-benzazociner er også kjent som benzomorfaner, og denne terminologien vil bli anvendt omvekslende her.

10

[004] Inntil publikasjonene til Wentland *et al*, BioOrg.Med.Chem.Lett. 11. 623-626 (2001) og BioOrg.Med.Chem.Lett. 11. 1717-1721 (2001)] har den samlede erfaringen innen fagområdet i de siste sytti årene vært at fjerning eller erstatning av den fenolske 3-hydroksy gruppen har ført til farmakologisk inaktive forbindelser. US2003/0187009 vedrører bruk av opiater som er anvendelige som analgetica, anti-diarrhe midler, anti-convulsanter etc. Disse opiatene har imidlertid ikke noen obligatorisk hydroksylsubstitusjon ved 4-posisjonen på fenylingen til morfianstrukturen, spesielt ikke når 3-hydroksylgruppen er erstattet av et antall små, polare rester, så som karboksamid og

15

20

thiokarboksamidgrupper.

Oppsummering av oppfinnelsen

[005] Vi har nå funnet at når 3-hydroksyl gruppen blir erstattet med et antall små, polare, nøytrale residier, slik som karboksamid og tiokarboksamidgrupper, kan den tilgrensende 4-posisjon bli substituert med et hydroksyl for å fremstille forbindelser med en ekstraordinær affinitet for opioid reseptoren. Forbindelsene

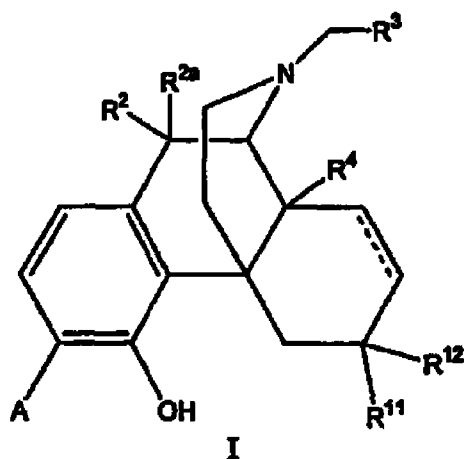
25

fra oppfinnelsen er derfor nyttige som analgetiske midler, anti-pruritt midler, anti-diaré midler, antikonvulsanter, antitussiver, anorektiske midler, og anti-fedme medikamenter og som behandlinger for hyperalgesi, stoff misbruk, respiratorisk depresjon, dyskinesi, smerte (som inkluderer neuropatisk smerte),

5 irritabelt tarm syndrom og gastrointestinal motilitet forstyrrelser.

10 [006] I et trekk angår oppfinnelsen forbindelser med formel I:

En forbindelse med formel:



15

der

A blir valgt fra $-C(=O)NH_2$ og $-C(=S)NH_2$;

20 R^2 og R^{2a} er begge hydrogen eller tatt sammen er R^2 og $R^{2a} = 0$;

R^3 blir valgt fra hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, vinyl, C_{6-14} aryl, benzyl og hydroksy C_{1-6} alkyl; imidazolyl, benzopyranonyl, quinoxinyl, pyrazinyl,

25 pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl,

tetrahydroisoquinoliny, benzofuranyl, benzodioxanyl, benzodioxyl, tertrazolyl, morfolinyl, tiazolyl, pyridinyl, pyridziny, pyramidinyl, tiofenyl, furanyl, oxazolyl, oxazolyl, doxanyl, og tetrahydrofuranyl;

R^4 blir valgt fra hydrogen, hydroksy, amino, C_{1-4} alkoksy, C_1 - C_{20} alkyl og C_1 -

5 C_{20} alkyl substituert med hydroksy eller karbonyl;

R^{11} er hydrogen;

R^{12} blir valgt fra hydrogen, hydroksy, C_{1-4} alkoksy og $-NR^{13}R^{14}$

eller

R^{11} og R^{12} er sammen $=O$ eller $=CH_2$;

10 R^{13} og R^{14} blir valgt uavhengig fra hydrogen og C_1 til C_7 hydrokarbon;

og

den stiplede linjen representerer en eventuell dobbeltbinding.

[007] I et annet trekk, angår beskrivelsen fremgangsmåter for behandling av en
15 sykdom eller tilstand ved endring av en respons formidlet av en opioid reseptor. Fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel I i kontakt med en opioid reseptor. Sykdommer og tilstander som kan være mottagelig for terapi med forbindelsene fra oppfinnelsen inkluderer smerte, pruritt, diaré, irritabel tarm syndrom, gastrointestinal motilitet forstyrrelse, fedme, respiratorisk
20 depresjon, konvulsjoner, hosting, hyperalgesi og stoff misbruk. Stoff misbruk, som anvendes her, inkluderer alkohol, nikotin, opiat og kokain avhengighet. Det er evidens i litteraturen at forbindelsene også kan være nyttige som immunosuppressanter og antiinflammatoriske midler og for redusering av iskemisk skade (og cardiobeskyttelse), til forbedring av læring og hukommelse,
25 og for behandling av urin inkontinens.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

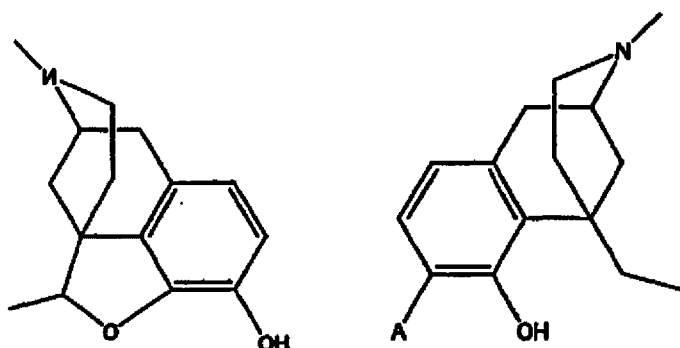
[008] Fra mange år med SAR studier, er det kjent at hydroksyl av morfinaner
30 og benzomorfaner reagerer med et spesifikt sted i opiat reseptoren. Tidligere utforskning av toleransen til dette stedet for funksjonelle grupper som er andre enn fenolske hydroksyler har nesten jevnt resultert i fullstendig eller nesten-fullstendig tap av opioid binding. Vi har tidligere rapportert (WO 02/36573) at hydroksyl kunne bli erstattet med en av flere bioisosterer. Selv om et temmelig

vidt område av primære og sekundære karboksamider, så vel som karboksylater, aminometyl, hydroksymetyl og til og med dihydroimidazolyl utviste binding i det ønskede område under 25 nanomolar, ble optimal aktivitet observert med et karboksamid, tiokarboksamid, hydroksyamidin eller formamid gruppe. Vi har nå funnet at benzomorfaner som har en hydroksyl ved 4 og bioisosteren "A" ved posisjon 3 har et overraskende nivå av opioid aktivitet.

[009] Den fenolske 3-hydroksyl funksjonaliteten til benzomorfaner og morfinaner kan bli kjemisk omdannet til et amid ved en enkel, fleksibel og hensiktsmessig vei beskrevet i WO 02/36573 og i WO 2004/007449, og tiokarboksamid, hydroksyamidin og formamid forbindelser blir også enkelt syntetisert som beskrevet i de publikasjonene. Foretrukkede residier A er $-Q=O)NH_2$ og $-CO=S)NH_2$.

[010] Det er kjent innen fagområdet at forbindelser som er μ , δ og K agonister utviser analgetisk aktivitet; forbindelser som er selektive μ agonister utviser anti-diaré aktivitet og er nyttige i behandling av dyskinesi; μ antagonister og K agonister er nyttige i behandling heroin, kokain, alkohol og nikotin avhengighet; K agonister er også antipruritiske midler og er nyttige i behandling av hyperalgesi. Generelt er dextrorotatoriske isomerene av morfinaner nyttige som antitussiver og antikonvulsanter.

[011] Eksempler på opioid reseptor ligander som har kjent høy affinitet er vist i det følgende kart.



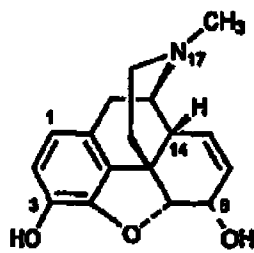
Erstatning av

med

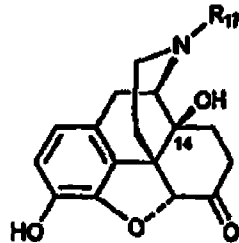
i forbindelsene på kartet produserer forbindelser som utviser sterk affinitet for opioid reseptorer.

5

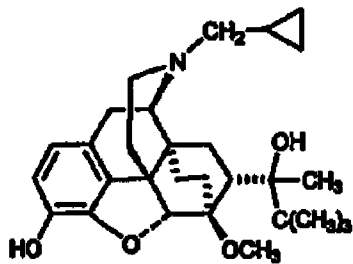
Kart. Opioid Reseptor Ligander Morfin og Morfinaner



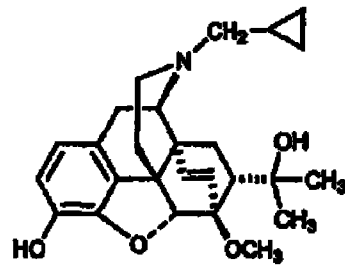
Morphine



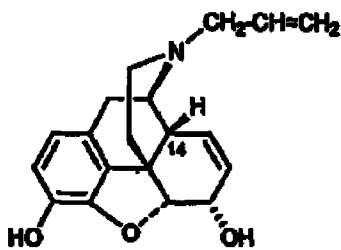
Naltrexone; $R_{17} = \text{CH}_2\text{-c-C}_3\text{H}_5$
 Naloxone; $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=CH}_2$
 Nalmexone; $R_{17} = \text{CH}_2\text{CH=C(CH}_3)_2$
 Oxymorphone; $R_{17} = \text{CH}_3$



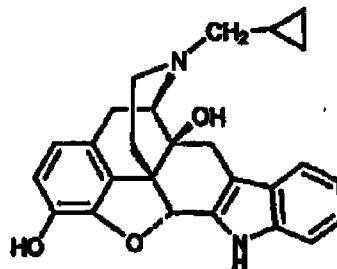
Buprenorphine



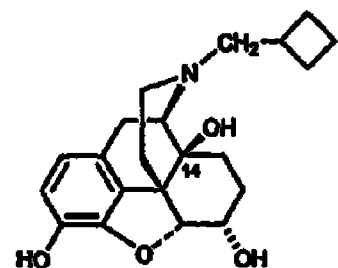
**Diprenorphine
Etorphine (N-Me; n-Pr vs Me)**



Nalorphine

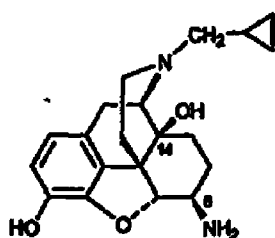


Naltrindole

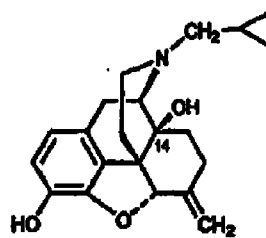


Nalbuphine

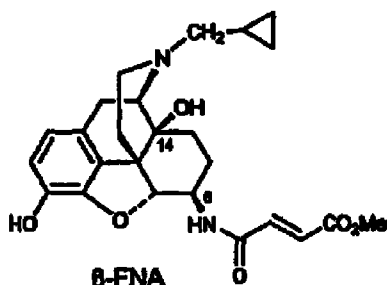
Kart (fortsettelse). Opioid Reseptor Ligander
Morfin og Morfinaner



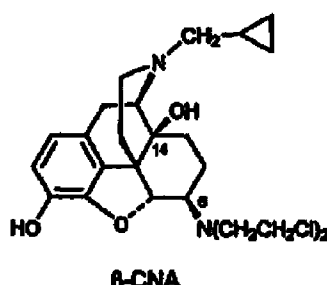
β -Naltrexamine



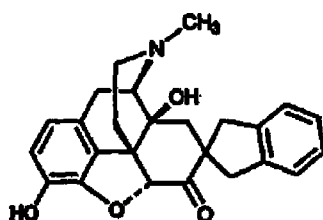
Nalmefene



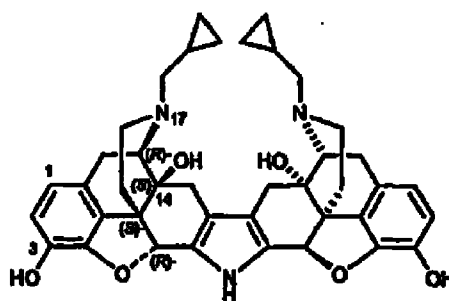
β -FNA



β -CNA



SIOM (δ agonist)



nor-BNI (Norbinaltorphimine)
Reg # = 105618-26-6

5

10

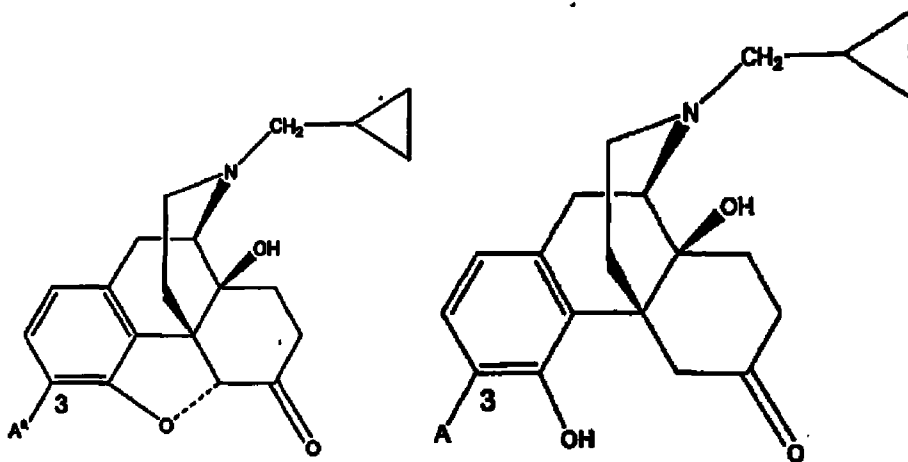
[012] Andre opioid reseptorer er rapportert i Aldrich, J.V. "Analgesics" i Burrer's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M.E.Wolff ed., John Wiley & Sons 1996, side 321-44.

[013] Affiniteter av forbindelsene fra oppfinnelsen blir bestemt ved metoden beskrevet i Wentland et al. [BioOrg. Med.Chem. Lett. 9. 183-187 (2000)].

Antinokiceptiv aktivitet blir evaluert med metoden som er beskrevet i Jiang et al. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 264, 1021-1027 (1993), side 1022] eller ved metoden beskrevet i Neumeyer et al. [J. Med. Chem. 46, 5162 (2003)]. Vi har undersøkt reseptor binding til forbindelsene med formel I i en serie av analoger med kjente

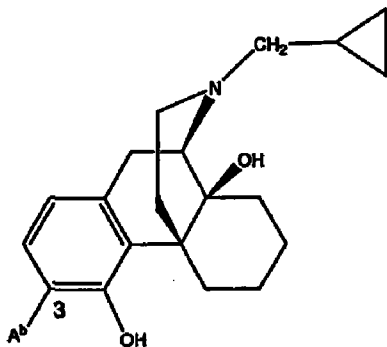
5 forbindelser der OH er erstattet med A gruppen og en hydroksyl er introdusert tilgrensende til A gruppen. Data er vist i Tabellene 1, 2, 3, og 4. Data for standardene anvendt er også vist i tabellene. Resultatene fra disse *in vitro* testene er akseptert av personer med kunnskap innen fagområdet som prediktive på terapeutisk utnyttelse *in vivo*.

10



Naltrexone kjerne

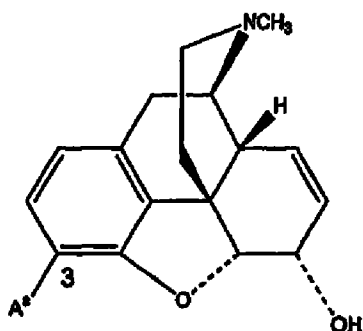
15



TABELL I
Naltrexone serier
 K_i (nM $\pm$ S.E.)

5

Prøve	A eller A ^a eller A ^b	[³ H]DAMGO(μ)	[³ H]Naltrindol(δ)	[³ H]U69,593 (κ)
1	A ^a = -OH (naltrexone)	0,17 $\pm$ 0,03	11 $\pm$ 1,1	0,31 $\pm$ 0,03
2	A ^a = -CONH ₂	1,9 $\pm$ 0,21	110 $\pm$ 8,1	22 $\pm$ 0,85
3	A = -CONH ₂	0,052 $\pm$ 0,004	2,6 $\pm$ 0,26	0,23 $\pm$ 0,018
4	A = -OCH ₃	6,7 $\pm$ 0,46	> 10 μ M	12 $\pm$ 0,29
26	A = -CSNH ₂	1,2 $\pm$ 0,093	140 $\pm$ 11	5,0 $\pm$ 0,72
24	A ^b = -CONH ₂	0,16 $\pm$ 0,011	4,2 $\pm$ 0,74	0,29 $\pm$ 0,015

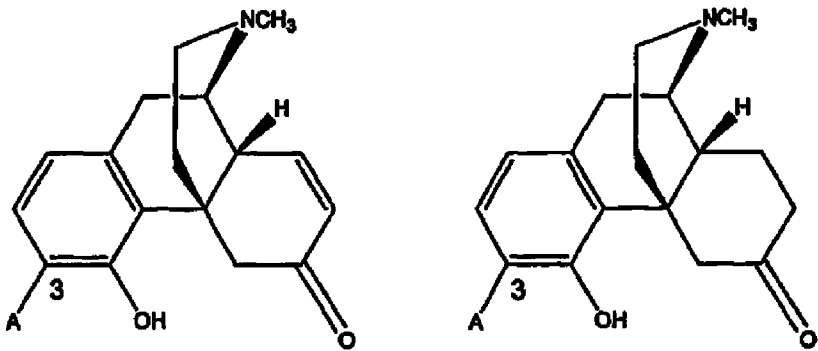


Morfin kjerne

10

TABELL II
Morfin serier
 K_i (nM $\pm$ S.E.)

Prøve	A ^a	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69,593 (κ)
5	A ^a = -OH (morfin)	0,88 $\pm$ 0,14	140 $\pm$ 18	24 $\pm$ 2,3
6	A ^a = - CONH ₂	34 $\pm$ 1,8	1900 $\pm$ 81	2000 $\pm$ 97



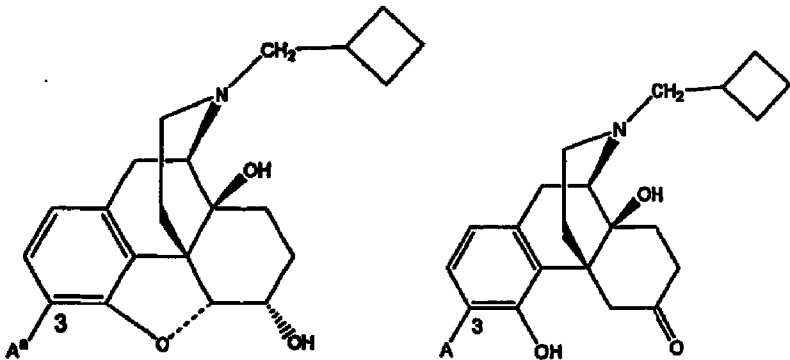
Oksymorfon derivater

5

TABELL III
Oksymorfon serier
K_i (nM ± S.E.)

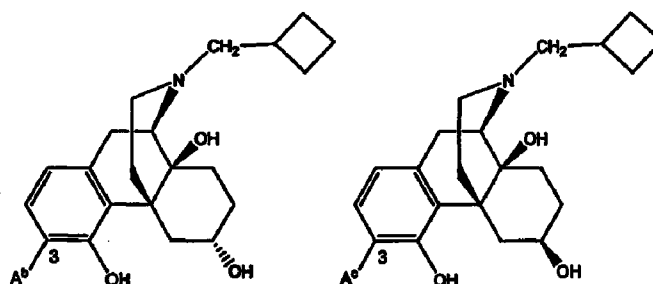
Prøve	A	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69,593 (κ)
7	A = -OCH ₃ 7,8-dehydro	15 ± 0,33	2000 ± 80	740 ± 25
8	A = -OCH ₃ 7,8-dehydro	4,6 ± 0,65	1200 ± 65	350 ± 8,5

10



Nalbupin kjerne

15



5

TABELL IV
Nalbufin serier
 K_i (nM $\pm$ S.E.)

Prøve	A eller A ^a eller A ^b eller A ^c	[³ H]DAMGO (μ)	[³ H]Naltrindol (δ)	[³ H]U69,593 (κ)
10	A ^a = -OH (nalbufin)	1,6 $\pm$ 0,37	580 $\pm$ 80	3,0 $\pm$ 0,63
11	A ^a = -CONH ₂	3,8 $\pm$ 0,62	150 $\pm$ 82	0,46 $\pm$ 0,04
21	A = -CONH ₂	0,13 $\pm$ 0,0083	4,2 $\pm$ 0,36	0,27 $\pm$ 0,013
22a	A ^b = -CONH ₂	0,52 $\pm$ 0,014	78 $\pm$ 7,0	9,0 $\pm$ 1,9
22b	A ^c = -CONH ₂	0,072 $\pm$ 0,008	3,9 $\pm$ 0,42	0,34 $\pm$ 0,05

10

Definisjoner

[014] Gjennom hele beskrivelsen beholder betegnelsene og substituentene sine definisjoner.

15

[015] Alkyl har til hensikt å inkludere lineære, forgrenede, eller cykliske hydrokarbon strukturer og kombinasjoner derav. Lavere alkyl refererer til alkyl grupper med fra 1 til 6 karbon atomer. Eksempler på lavere alkyl grupper inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, cyklopropyl, butyl, s- og t-butyl,

cyklopropyl, cyklobutyl og liknende. Foretrukkede alkyl grupper er de med C20 eller lavere. Cykloalkyl er en undermengde av alkyl og inkluderer cykliske hydrokarbon grupper med fra 3 til 8 karbon atomer. Eksempler på cykloalkyl grupper inkluderer c-propyl, c-butyl, c-pentyl, norbornyl .

5

[016] Alkoksyl eller alkoksyl refererer til grupper med fra 1 til 8 karbon atomer av en rett, forgrenet, cyklisk konfigurasjon og kombinasjoner derav festet til den opphavelige strukturen gjennom et oksygen. Eksempler inkluderer metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, cyklopropyloksy, cykloheksyloksy. Lavere-alkoksyl refererer til grupper som inneholder en til fire karboner.

10

[017] Aryl og heteroaryl menes en 5- eller 6-leddet aromatisk eller heteroaromatisk ring som inneholder 0-3 heteroatomer valgt fra O, N, eller S; en bicyklisk 9- eller 10-leddet aromatisk eller heteroaromatisk ring system som inneholder 0-3 heteroatomer valgt fra O, N, eller S; eller et tricyklisk 13- eller 14-leddet aromatisk eller heteroaromatisk ring system som inneholder 0-3 heteroatomer valgt fra O, N, eller S. De aromatiske 6- til 14- leddede carbokykliske ringene inkluderer, for eksempel, benzen, naftalen, indan, tetralin, og fluoren og de 5- til 10-leddede aromatiske heterocykliske ringene inkluderer, for eksempel, imidazol, pyridin, indol, tiofen, benzopyranon, thiazol, furan, benzimidazol, quinolin, isoquinolin, quinoksalin, pyrimidin, pyrazin, tetrazol og pyrazol.

15

20

25

[018] Arylalkyl menes et alkyl residie festet til en aryl ring. Eksempler er benzyl, fenetyl og liknende. Heteroarylalkyl menes et alkyl residie festet til en heteroaryl ring. Eksempler inkluderer for eksempel, pyridinylmetyl, pyrimidinyletyl

[019] Heterocyklus menes et cykloalkyl eller aryl residie i hvilken en til to av karbonene er erstattet med et heteroatom slik som oksygen, nitrogen eller svovel. Heteroaryler danner en undermengde av heterocykler. Eksempler på heterocykler som faller innenfor rekkevidden av oppfinnelsen inkluderer pyrrolidin, pyrazol, pyrrol, indol, quinolin, isoquinolin, tetrahydroisoquinolin, benzofuran, benzodioksan, benzodioksol (vanligvis referert til som metylendioksyfenyl, når den forekommer som en substituent), tetrazol, morfolin, thiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, tiofen, furan, oksazol, oksazolin, isoksazol,

30

dioksan, tetrahydro furan.

- [020] Substituert alkyl, aryl, cykloalkyl, eller heterocyklyl refererer til alkyl, aryl, cykloalkyl, eller heterocyklyl der opptil tre H atomer i hvert residie er erstattet med halogen, hydroksy, lavere alkoksy, karboksy, karboalkoksy, karboksamido, cyano, karbonyl, -NO₂, -NR₁R₂; alkyltio, sulfoksid, sulfon, acylamin, amidin, fenyl, benzyl, heteroaryl, fenoksy, benzyloksy, heteroaryloksy, eller substituert fenyl, benzyl, heteroaryl, fenoksy, benzyloksy eller heteroaryloksy.
- 10 [021] I virkeligheten inneholder alle forbindelsene som er beskrevet her et eller flere asymmetriske sentre og kan således gi opphav til enantiomerer, diastereomerer og andre stereoisomeriske former som kan bli definert, på bakgrunn av absolutt stereokjemi, som (R)- eller (S)-. Foreliggende oppfinnelse er ment å inkludere alle slike mulige isomerer, så vel som deres racemiske og optisk rene former, det har generelt blitt funnet at levo isomeren av morfinaner og benzomorfaner er det mest potente antinokiceptive midlet, mens dekstro isomeren kan være nyttig som et antitussivt eller antispasmodisk middel. Optisk aktive (R)- og (S)- isomerer kan bli fremstilt ved anvendelse av kirale syntoner eller kirale reagenser, eller oppløst ved anvendelse av konvensjonelle teknikker.
- 15 20 Når forbindelsene som er beskrevet her inneholder olefiniske dobbeltbindinger eller andre sentre for geometrisk asymmetri, og dersom annet ikke er spesifisert, er det til hensikt at forbindelsene inkluderer både E og Z geometriske isomerer. Likeledes er alle tautomere former også til hensikt å være inkludert.
- 25 [022] Som brukt her, og som vil bli forstått av en person med kunnskap innen det medisinske fagområdet, til hvilket oppfinnelsen angår, vil referering til forbindelser inkludere farmasøytisk akseptable salter, hydrater, solvater, klatrater, og polymorfer. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til salter fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer eller baser som inkluderer uorganiske syrer og baser og organiske syrer og baser. Salter kan bli fremstilt fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer som inkluderer uorganiske og organiske syrer. Passende farmasøytisk akseptable syre addisjonssalter av forbindelsene fra foreliggende oppfinnelse inkluderer eddik,
- 30

benzenesulfon (besylat), benzo, camphorsulfon, sitron, etensulfon, fumar, glukon, glutamin, hydrobrom, salt, isetion, melke, malein, malin, mandelin, metanesulfon, mucin, salpeter, pamoin, pantoten, fosfor, rav, svovel, tartar syrer, p-toluensulfonsyre. Betegnelsen "solvat" refererer til en forbindelse - i

5 dette tilfellet eszopiclon - i fast stoff tilstand, der molekyl er med et passende oppløsningsmiddel er inkorporert i krystall gitteret. Et velegnet oppløsningsmiddel for terapeutisk administrasjon er fysiologisk tolererbart ved den doseringen som blir administrert. Eksempler på passende oppløsningsmidler for terapeutisk administrasjon er etanol og vann. Når vann er

10 oppløsningsmidlet, blir solvatet referert til som et hydrat. Generelt blir solvater dannet ved oppløsning av forbindelsen i det passende oppløsningsmidlet og isolering av solvatet ved avkjøling eller ved anvendelse av et antioppløsningsmidlet. Solvatet blir typisk tørket eller azeotropbehandlet under omgivelsesbetingelser.

15

[023] Betegnelsen "forhindring" som blir brukt her refererer til administrering av et medikament på forhånd for å komme i forkjøpet eller dempe et anfall. En person med ordinær kunnskap innen det medisinske fagområdet (til hvilket foreliggende krevde metode er rettet) erkjenner at betegnelsen "forhindring" ikke

20 er en absolutt betegnelse. Innen det medisinske fagområdet er det underforstått å referere til den profylaktiske administrasjon av et medikament for hovedsakelig å minske sannsynlighet eller alvorlighet ved en tilstand, og dette er meningen som er tilsiktet i søkers krav. Betegnelsen "behandling" inkluderer profylakse så vel som lindring av de akutte symptomene. Bemerk at

25 "behandling" refererer til en av, eller begge av lindring av symptomer og oppløsning av den underliggende tilstand. I mange av tilstandene i oppfinnelsen, kan administrasjon av opioid ikke virke direkte på sykdomstilstanden, men heller på noe perniskøst symptom, og forbedringen av det symptomet fører til en generell og ønskelig lindring av sykdomstilstanden.

30

[024] Selv om denne oppfinnelsen er gjenstand for utførelsesformer i mange forskjellige former, er foretrukkede utførelsesformer av oppfinnelsen vist. Det kan bli funnet ved undersøkelse at visse elementer av de krevde forbindelsene ikke er patenterbare for oppfinnerne av denne søknaden. I dette tilfelle vil

etterfølgende utelukkelse av forbindelser fra inneslutningen av søkeres krav vil bli vurdert artefakt av patent saksbehandling og ikke reflektivt av oppfinnernes begrep eller beskrivelse av deres oppfinnelse

5 Forkortelser

[025] De følgende forkortelser og betegnelser har de angitte betydningene gjennom hele:

10 Ac = acetyl

AcOH = eddik syre

BNB = 4-brommetyl-3-nitrobenzo syre

15

Boc = t-butyloksy karbonyl

Bu = butyl

c- = cyklo

20

DAMGO = Tyr-ala-Gly-NMePhe-NHCH₂OH

DBU = diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

25 DCM = diklorometan = metylen klorid = CH₂Cl₂

DEAD = dietyl azodikarboksylat

DIC = diisopropylkarbodiimid

30

DIEA = N,N-diisopropyletyl amin

DMAP = 4-N,N-dimetylaminopyridin

DMF = N,N-dimetylformamid

DMSO = dimetyl sulfoksid

5 DPPF = 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen

DVB = 1,4-divinylbenzen

EEDQ = 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydroquinolin

10

Et₃N = trietylamin

EtOAc = etyl acetat

15 Fmoc = 9-fluorenylmetoksykarbonyl

GC = gass kromatografi

HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat

20

HOBt = hidroksybenzotriazol

Me = metyl

25 mesyl = metansulfonyl

MTBE = metyl t-butyl eter

NMO = N-metylmorfolin oksid

30

PEG = polyetylen glycol

Ph = fenyl

PhOH = fenol

PhN(Tf)₂ = N-fenyltrifluormetansulfonimid

5 PfP = pentafluorfenol

PPTS = pyridinium p-toluensulfonat

PyBroP = brom-tris-pyrrolidin-fosfonium heksafluorfosfat

10

rt = romtemperatur

sat'd = mettet

15 s- = sekundær

t- = tertiær

Tf = oppblåst, CF₃SO₂O-

20

TBDMS = t-butyldimetylsilyl

TFA = trifluoroedikk syre

25 THF = tetrahydrofuran

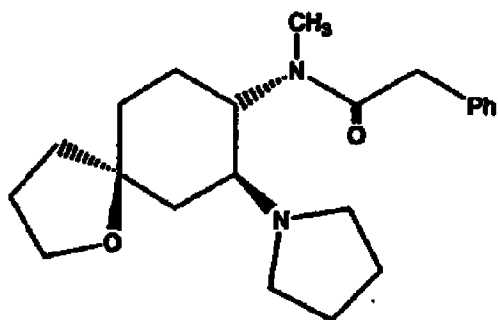
TMOF = trimetyl ortoformat

TMS = trimetylsilyl

30

tosyl = p-toluensulfonyl

Trt = trifenylmetyl



U69,593 =

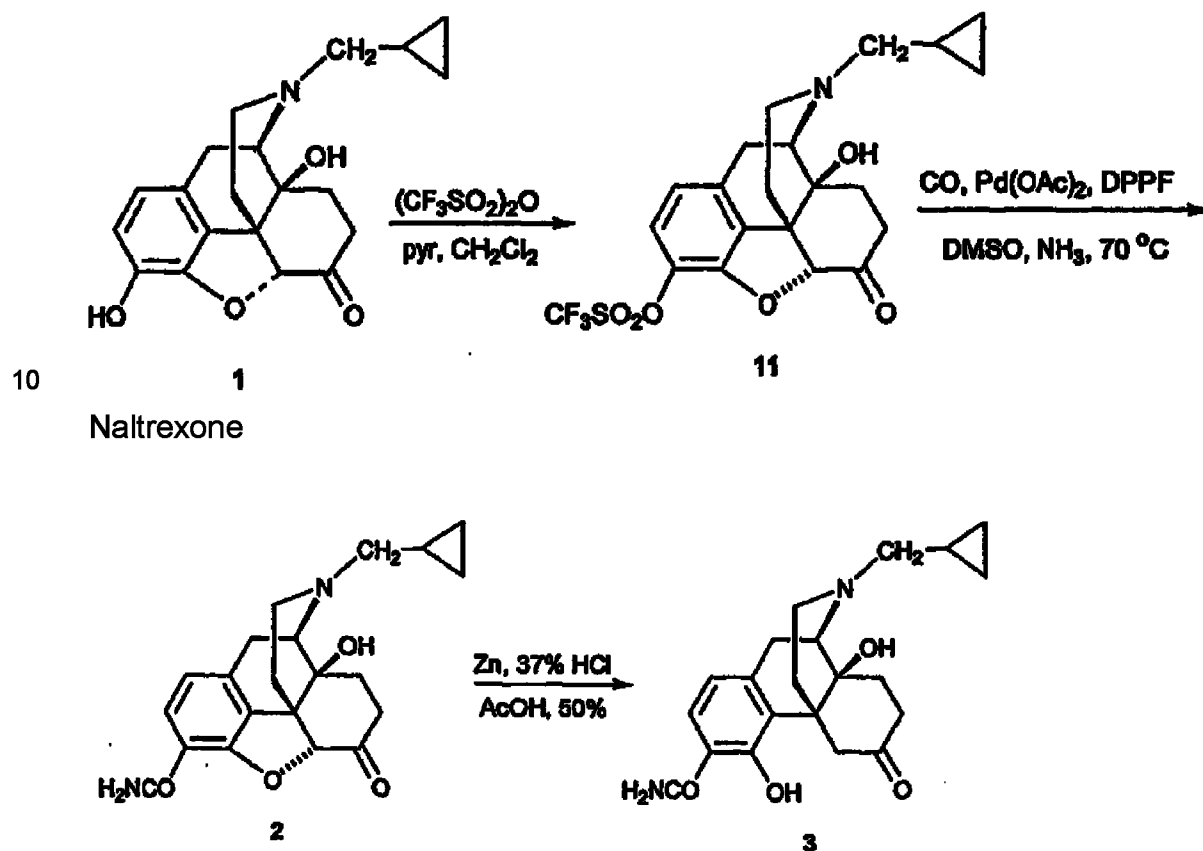
5

[026] Terminologi relatert til "beskyttelse", "avbeskyttelse" og "beskyttede" funksjonaliteter forekommer gjennom hele denne søknaden. Slik terminologi er godt forstått av personer med kunnskap innen fagområdet og blir benyttet i sammenheng med prosesser som involverer sekvensiell behandling med en serie av reagenser. I den sammenheng, refererer en beskyttende gruppe til en gruppe som blir anvendt for å maskere en funksjonalitet under et prosess trinn i hvilket det ellers ville reagere, men i hvilket reaksjon er uønsket. Den beskyttende gruppen forhindrer reaksjon ved det trinnet, men kan deretter bli fjernet for å eksponere den originale funksjonaliteten. Fjerning eller "avbeskyttelse" forekommer etter fullføring av reaksjonen eller reaksjonene i hvilke funksjonaliteten ville interferere. Når således en sekvens av reagenser er spesifisert, som det er i prosessene i oppfinnelsen, kan en person med vanlig kunnskap raskt forutse de gruppene som vil kunne være passende som "beskyttende grupper". Velegnede grupper for det formålet blir diskutert i standard lærebøker innen fagfeltet kjemi, slik som Protective Groups in Organic Synthesis by T.W.Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991].

[027] De følgende eksemplene illustrerer syntese av forskjellige forbindelser fra foreliggende oppfinnelse som har formel I, mange av disse kan finnes i Tabellene. De gjenværende forbindelsene opplistet i Tabellene ble fremstilt på en liknende måte. Videre er oppfinnelsen ikke begrenset til forbindelsene som er fremstilt i eksemplene eller som finnes i Tabellene, og liknende prosedyrer kan bli anvendt til å fremstille ytterligere forbindelser som har formel I.

[028] Dersom annet ikke er angitt, er reaktantene og reagensene som benyttes i eksemplene lett tilgjengelige materialer. Slike materialer kan hensiktsmessig bli fremstilt i henhold til konvensjonelle preparatoriske fremgangsmåter eller
 5 oppnådd fra kommersielle kilder. ^1H NMR multiplisitet data blir betegnet med s (singlett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), m (multiplett) og br (bred).

Eksempel 1 - Syntese av 3-Karboksyamido-4-hydroksy-naltrexon derivat 3



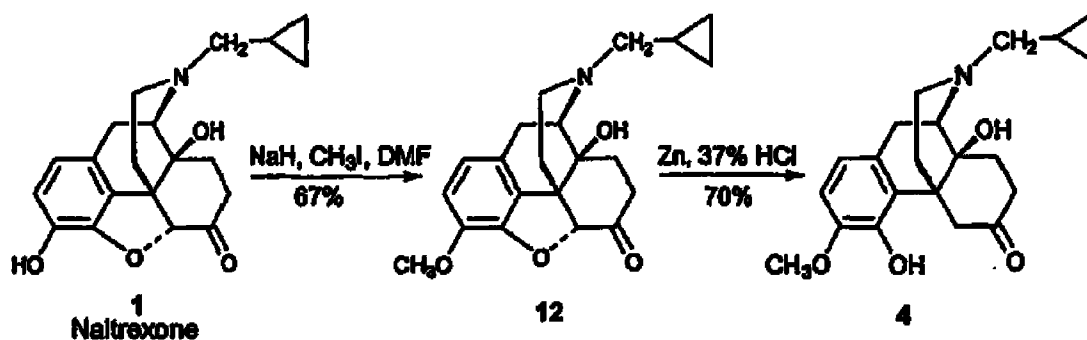
(A) Syntese av 3-Karboksyamid-naltrexon 2

15

[029] Triflat **11** av naltrexon ble fremstilt i følge metoden til Wentland et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett. **9**, 183-187 (2000)), og karboksamid **2** ble fremstilt ved metoden beskrevet av Wentland et al. [(Bioorg. Med. Chem. Lett., 623-626 (2001); og Bioorg. Med. Chem. Lett. **11**, 1717-1721 (2001))] som involverer Pd-
 20 katalysert karbonylering av triflat **11** i nærvær av ammoniakk og Pd(O) ligand, DPPF ([1,1'-bis(difenylfosfin) ferrocen]) og DMSO.

(B) Syntese av 3-Karboksyamido-4-hydroksy-naltrexon derivat **3**

[030] Sink pulver (26 mg, 0,40 mmol) ble tilsatt i porsjoner til en oppløsning av **2** (50 mg, 0,14 mmol) i HCl (37 %, 0,2 ml) og AcOH (2 ml) ved reflux. Etter oppvarming ved reflux i ytterligere 15 min, ble reaksjonen avkjølt ved tilsetning av is/vann (10 ml) og gjort basisk (pH = 9) med NH₃/H₂O, og oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De organiske ekstraktene ble vasket med saltvann, tørket, og konsentrert. Resten ble renset med kolonne kromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂, CH₃OH: NH₃/H₂O = 15:1:0,01) for å gi forbindelse **3** som et skum (25 mg, 50 %). ¹H NMR (CDCl₃) δ 13,28 (s, 1H, 4-OH), 7,15 (d, 1H, J=8,1, H-2), 6,47 (d, 1H, J=8,4, H-1), 6,10 (br, 1H, N-H), 4,35 (br, 1H, N-H), 4,04 (dd, 1H, J=1,8, 13,5, H-5), 3,11 (d, 1H, J=6), 2,99 (d, 1H, J=5,7), 2,94 (s, 1H), 2,86 (d, 1H, J=6), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 0,56-0,50 (m, 2H), 0,13-0,09 (m, 2H). [α]_D²⁵ = -98,4° (c=0,6, CH₂Cl₂). MS m/z (ESI) 371(MH⁺).

Eksempel 2-Syntese av 3-Methoksy-4-hydroksy-naltrexon derivat **4**(A) Syntese av 3-Metoksy-naltrexon derivat **12**

[031] Ved anvendelse av fremgangsmåten til Nan et al., J. Heterocyclic Chem. **34**, 1195-1203 (1997), ble 95 % natrium hydrid (22 mg, 0,87 mmol) tilsatt til en oppløsning av naltrexon **1** (200 mg, 0,58 mmol) i tørr DMF (1 ml) ved romtemperatur. Etter omrøring for 15 min, ble oppløsningen avkjølt til 5 °C i et isbad og metyl iodid (40 µl, 99 mg, 0,70 mmol) ble tilsatt. Etter omrøring i ytterligere 15 min ble reaksjonsoppløsningen konsentrert i vakuum. Resten ble renset ved flash kromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂: NH₃/H₂O=100:1) for å gi derivat **12**

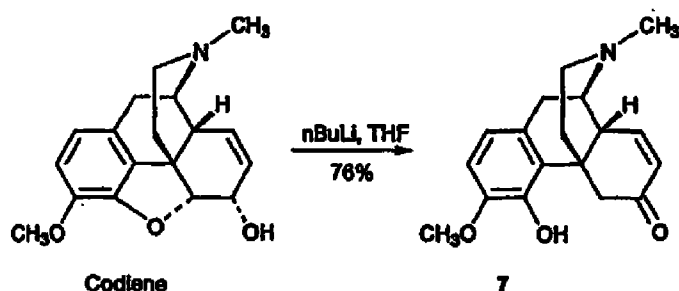
som et skum (131 mg, 67 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,69 (d, 1H, $J=8,0$, H-2), 6,61 (d, 1H, $J=8,0$, H-1), 4,67 (s, 1H, H-5), 3,89 (s, 3H, 3-OCH₃), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 0,87 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,15 (m, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -181,7^\circ$ ($c=0,12$, CH_2Cl_2). MS m/z (ESI) 356 (MH⁺).

(B) Syntese av 3-metoksy-4-hydroksy-naltrexon derivat 4

[032] En modifikasjon av en kjent prosedyre Coop et al., J. Med. Chem. **42**, 1673-1679 (1999) ble anvendt i denne fremstillingen. Sink pulver (114 mg, 1,72 mmol) ble tilsatt i porsjoner til en oppløsning av derivat **12** (122 mg, 0,34 mmol) i HCl (37 %, 0,2ml) og AcOH (2 ml) ved reflux. Etter oppvarming ved reflux i ytterligere 15 min, ble reaksjonen avkjølt ved tilsetning av is/vann (20 ml) og gjort basisk (pH = 9) med $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, og oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 10 ml). De organiske ekstraktene ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert. Resten ble rensset ved kolonne kromatografi (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH : $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}=20:1:0,01$) for å gi forbindelse **4** som et skum (85 mg, 70 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,67 (d, 1H, $J=8,0$, H-2), 6,56 (d, 1H, $J=8,0$, H-1), 6,12 (s, 1H, 4-OH), 3,94 (d, 1H, $J=13,0$), 3,82 (s, 3H, 3-OCH₃), 3,10 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,12 (m, 2H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -96,2^\circ$ ($c=0,5$, CH_2Cl_2). MS m/z (ESI) 355 (MH⁺).

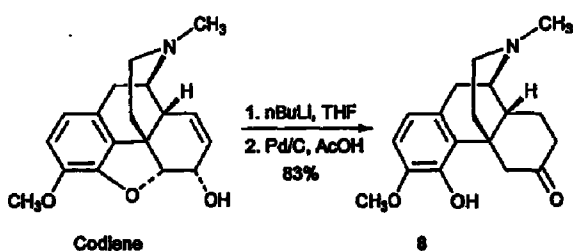
Eksempel 3-Syntese av 3-Metoksy-4-hydroksy-6-oxo-morfin derivat 7

25



- [033] Ved anvendelse av fremgangsmåten til Coop et al. (J. Med. Chem. **42**, 1673-1679 (1999); og Heterocycles **50**, 39-42 (1999)), ble n-butyllitium (1,52 M i heksan, 1,6 ml, 2,50 mmol) tilsatt til en oppløsning av codein (150 mg, 0,501 mmol) i THF ved -78° C. Etter omrøring ved -78 °C i 1 h, ble den svakt gule oppløsningen oppvarmet til rom temperatur og deretter omrørt i 20 min. Reaksjonen ble bråstanset med vann (10 ml). Blandingen ble ekstrahert med CHCl₃ tre ganger. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket over natrium sulfat, filtrert, og konsentrert for å gi et fast stoff residie, som ble renset ved flash kromatografi (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 15:1:0.1) for å gi dehydro forbindelse **7** som et hvitt skum (114 mg, 0,381 mmol, 76 %): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,68 (dd, 1H, J= 10,0, 2,0 Hz), 6,64 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,55 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 6,00 (bs, 1H), 5,89 (dd, 1H, J= 10,0, 3,0 Hz), 4,26 (d, 1H, J= 15,5 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (d, 1H, J= 18,5 Hz), 2,89 (s, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (d, 1H, J= 15,0 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,90 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 199,38, 149,53, 144,91, 144,58, 130,75, 130,18, 122,86, 118,10, 108,71, 55,93, 55,80, 48,88, 47,02, 46,95, 42,52, 40,47, 36,19, 24,32; MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; Anal. beregnet for C₁₈H₂₁NO₃·0,5H₂O: C 70,11, H 7,19, N 4,54. Funnet: C 69,94, H 6,87, N 4,38.

Eksempel 4- Syntese av 3-Metoksy-4-hydroksy-6-oxo-7,8-dihydro-morfin derivat **8**

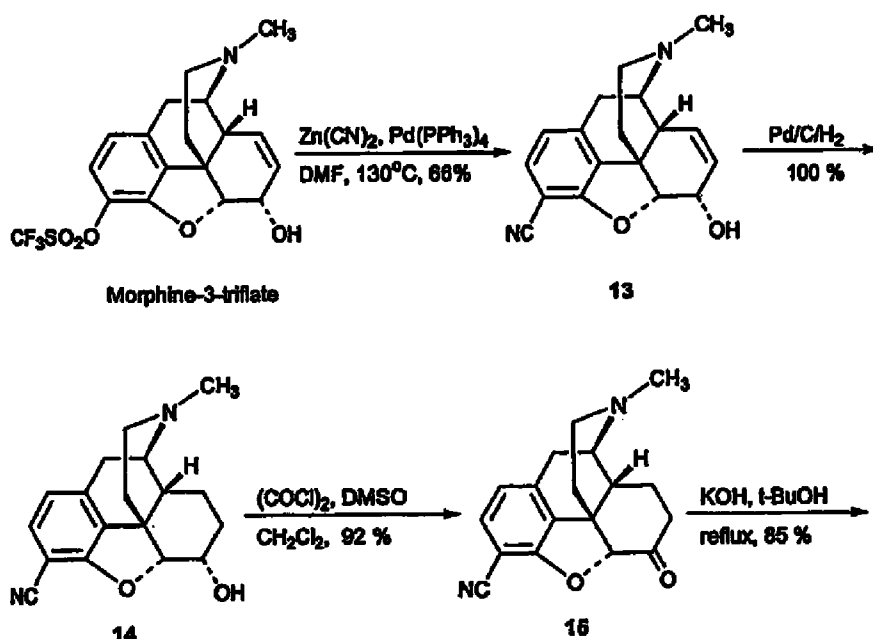


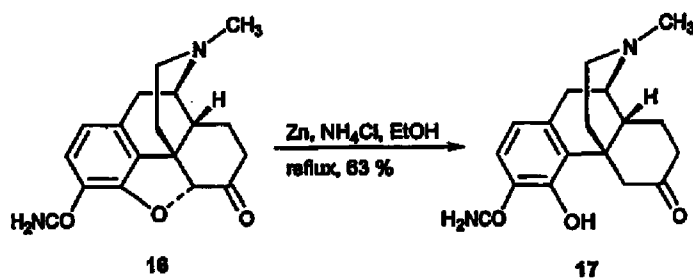
- [034] n-Butyllitium (1,52 M i heksan, 1,6 ml, 2,50 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av codein (150 mg, 0,501 mmol) i THF ved -78 °C. Etter omrøring ved -78 °C i 1 h, ble den svakt gule oppløsningen oppvarmet til romtemperatur og deretter omrørt i 20 min. Reaksjonen ble bråstanset med vann (10 ml).

Blandingen ble ekstrahert med CHCl_3 tre ganger. De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket over natrium sulfat, filtrert, og konsentrert for å gi et fast stoff residie, hvilket ble oppløst i AcOH (10 ml) og omrørt med 10 % Pd/C (54 mg) under hydrogen atmosfære (30 psi) i 20 h.

- 5 Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert for å gi et off-hvitt residie, som ble renset ved flash kromatografi ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 14:1:0.1) for å gi forbindelse **8** som et hvitt fast stoff (125 mg, 0,415 mmol, 83 %): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,67 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,09 (s, 1H), 4,23 (dd, 1H, $J = 13,5, 2,5$ Hz), 3,83 (s, 3H), 2,98 (d, 1H, $J = 18,5$ Hz), 2,66 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,69 (m, 2H); MS (ESI) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C 69,65, H 7,79, N 4,51. Funnet: C 70,04, H 7,68, N 4,39.

Eksempel 5 -Syntese av 3-Karboksyamido-4-hydroksey-hydrocodon derivat **17**





(A) Syntese av Morfin-3-karbonitril derivat **13**

[035] Morfin-3-triflat ble fremstilt i følge fremgangsmåten beskrevet av Wentland et al. (*J. Med. Chem.* 3, 3558-3565 (2000)) og ble deretter tilsatt (420 mg, 1,007 mmol) til en tørr flaske sammen med sink cyanid (354 mg, 3,022 mmol), og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (116 mg, 0,101 mmol) under nitrogen atmosfære. Flasken ble deretter utstyrt med en kondensator, forseglest med septum, og vacuumedfaack-fyllt med argon i 5 cykluser. Tørr DMF (2,0 ml) ble tilsatt via sprøyte og resulterende blanding ble omrørt i 20 h ved 120 °C. Reaksjonen ble deretter avkjølt til 25 °C, fortynnet med EtOAc (30 ml), vasket en gang med mettet bikarbonat oppløsning, to ganger med vann, og en gang med saltvann. Den organiske fasen ble tørket over natrium sulfat, filtrert, og konsentrert for å gi et fast stoff residie, som ble renset ved flash kromatografi (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 30:1:0.1) for å gi **13** som et hvitt fast stoff (195 mg, 0,663 mmol, 66 %): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 6,68 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 5,71 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,24 (bs, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (d, 1H, J= 19,8 Hz), 2,68 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 295 (M+H)⁺; Anal. beregnet for C₁₈H₁₈N₂O₂·0,125 H₂O: C 72,89, H 6,20, N 9,44. Funnet: C 72,74, H 6,14, N 9,28.

(B) Syntese av 7,8-Dihydro-morfin-3-karbonitril derivat **14**

[036] En oppløsning med forbindelse **13** (81 mg, 0,28 mmol) og 10 % Pd/C i 5 ml MeOH ble hydrogenert under trykket av 40 psi. i 4 t ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert med celitt, og oppløsningsmidlet ble fjernet for å skaffe til veie **14** som et skum (81 mg; 100 %). ¹HNMR(CDCl₃) δ 7,20 (d, 1H, J=8,1Hz), 6,69 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,7 (s, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 3,0 (d, 1H,

J=19,5Hz), 2,55 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,1 (dd, 1H, J=4,2,12,0), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,4 (m, 1H)). $[\alpha]_D^{25} = -50,6^\circ$ (c=0,64, CH₂Cl₂). MS m/z (ESI) 297(MH⁺).

(C) Syntese av Hydrocodon-3-karbonitril derivat **15**

5

[037] Oksalyl klorid (41,9 µl, 0,47 mmol) ble oppløst i 1 ml vannfri CH₂Cl₂ under argon ved -78 °C. Tørr DMSO (66,9 µl, 0,95 mmol) ble deretter tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min og en oppløsning med **14** (70 mg, 0,24 mmol) in 1 ml tørr CH₂Cl₂ ble tilsatt med sprøyte. Blandingen ble omrørt i 20
10 min ved -78 °C og 164 µl Et₃N ble tilsatt reaksjonsblandingen og oppvarmet til romtemperatur. Blandingen ble fordelt mellom vann (10 ml) og CH₂Cl₂ (10 ml x 3). Det kombinerte organiske oppløsningsmidlet ble tørket (MgSO₄), deretter konsentrert i vakuum. Den resulterende forbindelsen ble renset ved flash kolonne (silika gel, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0.01) for å gi 63,7mg (92
15 %) av **15** som et skum. ¹HNMRT CDCl₃) δ 7,28 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6,84 (d, 1H, J=8,1 Hz), 4,83 (s, 1H), 3,24 (t, 1H, J=2,4Hz), 3,1(d, 1H, J=19,5 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,61 (dt, 2H, J=2,4, 5,7 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,1(m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,18 (m, 1H)). $[\alpha]_D^{25} = -64,4^\circ$ (c=0,87, CH₂Cl₂). MS m/z (ESI) 295(MH⁺).

20

(D) Syntese av 3-Karboksyamido-hydrocodon derivat **16**

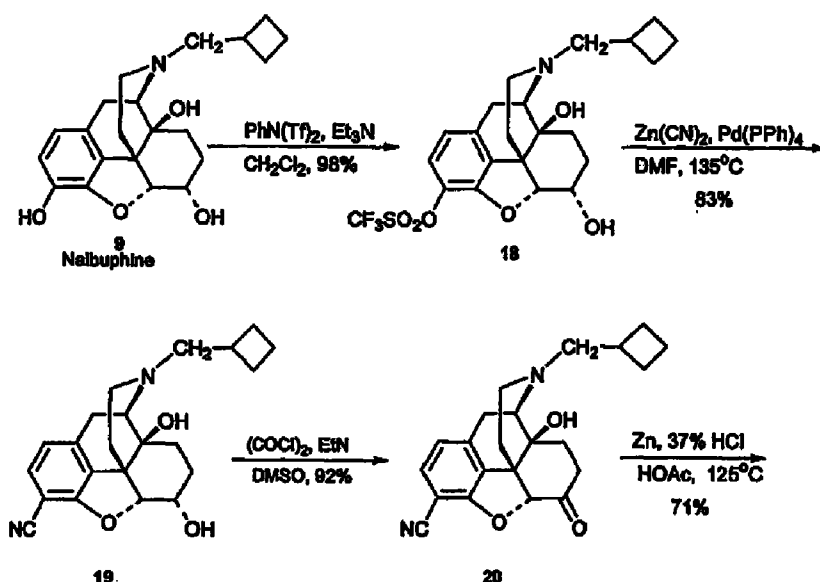
[038] En oppløsning av **15** (72 mg, 0,25 mmol) og KOH i t-BuOH (10 ml) ble oppvarmet ved reflux og omrørt i 2 h. Etter avkjøling, ble reaksjonsblandingen
25 filtrert med celitt, og filtratet konsentrert. Resten ble renset ved flash kolonne (silika gel, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 20:1:0,01) for å gi 64,9mg (85 %) av **16** som et skum. ¹HNMR (CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,46 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, J=8,1 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,2 (dd, 1H, J=2,7, 6,0Hz), 3,1 (d, 1H, J=19,5Hz), 2,66 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (d, 1H,
30 J=5,4Hz), 2,1 (m, 1H), 1,92- 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,18 (m, 1H)). $[\alpha]_D^{25} = -96,6^\circ$ (c=0,23, CH₂Cl₂). MS m/z (ESI) 313(MH⁺).

(E) Syntese av 3-Karboksyamid-4-hydroksy-hydrocodon derivat **17**

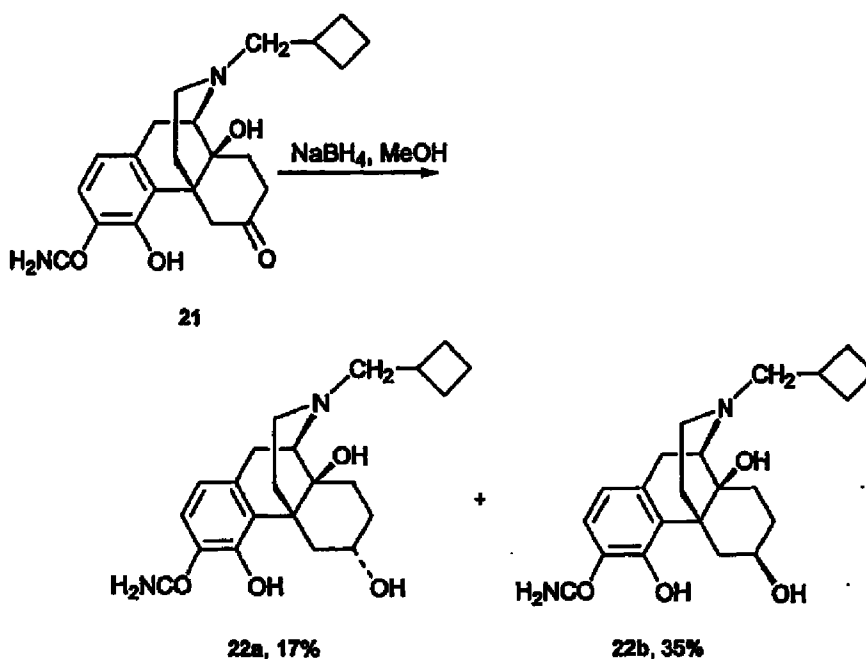
[039] En blanding av **16** (46 mg, 0,15 mmol), NH₄Cl (78,9 mg, 0,88 mmol), sink pulver (57,3 mg, 0,88 mmol) og EtOH (95 %, 15 ml) ble oppvarmet ved reflux i 4 h. Etter avkjøling, ble blandingen filtrert, og de faste stoffene ble vasket med NH₃/H₂O (2 ml). De kombinerte filtratene og vaskingene ble konsentrert og ekstrahert med CH₂Cl₂ (10 ml x 3). De organiske ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble renset ved kolonne kromatografi (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃/H₂O = 10:1:0,01) for å gi 29 mg (63 %) av **17** som et skum. ¹H NMR (CDCl₃) δ 13,1 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J=1,2, 8,1Hz), 7,46 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J=8,1Hz), 6,02 (br, 2H), 4,35 (d, 1H, J=13,5Hz), 2,99 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,7 (dd, 1H, J=4,7, 13,9Hz), 2,46 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,6 (m, 1H). [α]_D²⁵ = -25,9° (c=0,7, CHCl₃). MS m/z (ESI) 315(MH⁺).

15

Eksempel 6- Syntese av 3-Karboksamido-4-hydroksy-6α-hydroksy-nalbufin derivat **22a** og 3-Karboksamido-4-hydroksy-6 β-hydroksy-nalbufin derivat **22b**



20



(A) Syntese av Nalbufin-3-triflat **18**

- 5 [040] Til en dispersjon med nalbufin hydroklorid (714 mg, 1,812 mmol) i CH_2Cl_2 (30 ml) ble det tilsatt trietylamin (630 μl , 4,53 mmol) ved 0 °C, etterfulgt av $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (654 mg, 1,812 mmol) i en porsjon. Blandingen fikk anledning til å oppvarmes til romtemperatur og omrørt over natten. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble fordelt mellom 6 N NH_4OH løsning
- 10 (50 ml) og CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). CH_2Cl_2 ekstraktene ble kombinert og volumet redusert til 50 ml under redusert trykk. Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig Na_2CO_3 oppløsning (3 x 50 ml), deretter tørket (Na_2SO_4) og konsentrert for å gi **18** (886 mg, 1,812 mmol, 100 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 4,97 (bred, 1H), 4,75 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 3,12 (d, 1H, J= 19,0 Hz), 2,85 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,66 (dd, 1H, J= 19,0, 6,0 Hz), 2,52-2,44 (m, 4H), 2,25 (td, 1H, J= 12,5, 5,0 Hz), 2,17 (td, 1H, J= 12,5, 3,0 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,73-1,44 (m, 5H), 1,26 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149,5, 134,4, 134,3, 130,2, 121,8, 119,6, 92,9, 69,8, 66,6, 62,7, 60,8, 47,0, 43,4, 33,8, 32,8, 27,6, 27,1, 26,9, 23,8, 23,7,
- 20 18,9; MS (ESI) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(B) Syntese av Nalbufin-3-karbonitril derivat **19**

[041] Til en tre-halset flaske utstyrt med en kondensator ble tilsatt forbindelse
 5 **18** (886 mg, 1,812 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (638 mg, 5,436 mmol) og $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (419
 mg, 0,362 mmol) under nitrogen atmosfære. Flasken ble forseglet og fjernet fra
 glove boksen. Vannfri DMF (6 ml) ble injisert gjennom septum. Blandingen ble
 oppvarmet ved 135 °C i 24 timer. DMF ble fjernet under redusert trykk, og
 resten ble fordelt mellom mettet vandig NaHCO_3 oppløsning (100 ml) og etyl
 10 acetat (3 x 100 ml). De organiske ekstraktene ble kombinert, tørket (Na_2SO_4) og
 konsentrert for å gi råproduktet, hvilket ble renset ved flash kromatografi
 [(heksan/etyl acetat/ammonium hydroksid (1:1:0,01))] for å gi forbindelse **19** som
 et hvitt skum (549 mg, 1,50 mmol, 83 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d,
 1H, J= 8,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 4,77 (d, 1H, J= 5,0 Hz), 4,23 (m, 1H), 3,15
 15 (d, 1H, J= 19,5 Hz), 2. S6 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,69 (dd, 1H, J= 19,5, 6,0 Hz), 2,49
 (m, 4H), 2,26 (td, 1H, J= 13,0, 5,0 Hz), 2,15 (td, 1H, J = 11,5, 3,0 Hz), 2,06 (m,
 3H), 1,90 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,18
 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 161,3, 139,8, 131,7, 131,3, 119,1, 115,8,
 92,5, 90,4, 69,5, 66,4, 62,3, 60,6, 46,1, 43,0, 33,5, 32,8, 27,7, 26,9, 26,7, 24,2,
 20 23,4, 18,7; MS (ESI) m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(C) Syntese av 6-Oxo-nalbufin-3-karbonitril derivat **20**

[042] Oksalyklorid (143 μL , 1,64 mmol) i CH_2Cl_2 (5 ml) ble avkjølt til -78 °C
 25 under nitrogen atmosfære og vannfri DMSO (232 μL , 3,27 mmol) ble tilsatt via
 en sprøyte. Etter 2 minutter ble forbindelse **19** (335 mg, 0,915 mmol) i tørr
 CH_2Cl_2 (5 ml) tilsatt, og omrøringen ble fortsatt i 15 minutter. Tørr trietylamin
 (570 μL , 4,097 mmol) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt i 5 minutter. Etter
 oppvarmet til romtemperatur, ble reaksjonsblandingen fordelt mellom mettet
 30 vandig NaHCO_3 oppløsning (50 ml) og CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). De kombinerte
 organiske lagene ble vasket med saltvann (100 ml), tørket (Na_2SO_4) og
 konsentrert for å gi råproduktet, hvilket ble renset ved flash kromatografi
 [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1)] for å gi forbindelse **20** (308 mg, 0,846 mmol, 92 %). ^1H
 NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,80 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 5,13

(bred, IH), 4,81 (s, IH), 3,19 (d, IH, J= 19,5 Hz), 3,03 (td, IH, J= 14,5, 6,0 Hz), 2,97 (d, IH, J= 6,0 Hz), 2,67 (dd, IH, J= 19,5, 6,0 Hz), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,44 (td, IH, J= 12,5, 5,5 Hz), 2,32 (m, IH), 2,16-2,02 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,53 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206,2, 159,2, 138,8, 132,0, 129,4, 119,5, 115,0, 92,7, 91,2, 69,8, 62,2, 60,3, 50,0, 43,2, 35,9, 33,5, 31,2, 30,6, 26,9, 26,7, 24,0, 18,7; MS (ESI) m/z 365 (M+H)⁺.

(D) Syntese av 3-Karboksamido-4-hydroksy-6-oxo-nalbufin derivat **21**

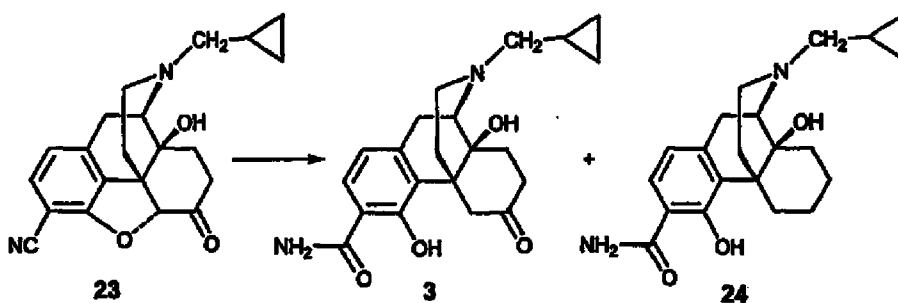
[043] Til en flaske som inneholder forbindelse **20** (252 mg, 0,692 mmol) ble tilsatt Zn pulver (900 mg, 13,85 mmol), iseddik syre (5 ml) og konsentrert HCl (0,69 ml, 8,3 mmol). Etter refluksring ved 125 °C i 3 timer, ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C og konsentrert NH₄OH oppløsning ble tilsatt for å justere pH til 10. Slurry blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De organiske ekstraktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 253 mg råprodukt. Flash kromatografi ga forbindelse **21** (187 mg, 0,487 mmol, 71 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13,14 (s, IH), 7,13 (d, IH, J= 8,0 Hz), 6,56 (d, IH, J= 8,0 Hz), 6,30-5,40 (bred, 2H), 4,65 (s, IH), 4,04 (dd, IH, J= 11,0, 2,0 Hz), 3,02 (m, IH), 2,94 (d, IH, J= 13,0 Hz), 2,89 (m, IH), 2,86 (m, IH), 2,50 (m, 3H), 2,45 (m, IH), 2,16-1,71 (m, 9H), 1,68 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 212,5, 173,3, 162,0, 144,3, 127,2, 124,9, 117,5, 111,0, 68,9, 60,4, 59,9, 45,6, 44,7, 43,9, 37,7, 33,8, 32,7, 32,1, 27,0, 26,8, 26,7, 18,7; IR (film) ν_{max} 3354, 2928, 1709, 1653, 1617, 1429 cm⁻¹; MS (ESI) m/z 385 (M+H)⁺.

(E) Syntese av 3-Karboksamido-4-hydroksy-6α-hydroksy-nalbufine derivat **22a** og 3-Karboksamido-4-hydroksy-6 β-hydroksy-nalbufin derivat **22b**

[044] Forbindelse **21** (115 mg, 0,3 mmol) ble oppløst i MeOH (2 ml) og avkjølt til 0 °C. NaBH₄ (46 mg, 1,2 mmol) ble tilsatt i en porsjon. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i to timer og bråstanset ved tilsetning av mettet vandig NH₄Cl oppløsning. MeOH ble fjernet under redusert trykk, og konsentrert NH₄OH oppløsning ble tilsatt for å justere pH til 10. Den vandige fasen ble ekstrahert med CHCl₃ (4 x 50 ml), og de organiske ekstraktene ble kombinert, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 97 mg råprodukt. Flash kromatografi

[CHCl₃/MeOH/NH₄OH (10:1:0,1)] ga isomerer **22a** (31,8 mg, 0,082 mmol, 17 %) og **22b** (40,7 mg, 0,105 mmol, 35 %). **22a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13,43 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,62 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,30-5,30 (bred, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,01 (d, 1H, J= 19,0 Hz), 2,95 (td, 1H, J=19,0, 6,0 Hz), 2,66 (d, 1H, J= 5,5 Hz), 2,47-2,37 (m, 4H), 2,10-1,85 (m, 10H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,27 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173,6, 161,9, 144,3, 131,4, 123,9, 118,4, 110,5, 69,5, 67,8, 60,8, 60,4, 44,4, 39,5, 35,2, 33,7, 33,1, 27,7, 27,00, 26,96, 26,93, 26,7, 18,7; IR (film) ν_{max} 3445 (bred), 2929, 1653, 1425 cm⁻¹; MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺. **22b**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 13,10 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,30-5,30 (bred, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,00 (d, 1H, J= 19,5 Hz), 2,84 (td, 1H, J = 19,5, 6,5 Hz), 2,71 (d, 1H, J= 6,0 Hz), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,07-1,49 (m, 14H), 1,34 (d, 1H, J= 5,0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173,6, 161,0, 143,9, 127,5, 124,5, 117,2, 110,3, 68,5, 66,7, 59,7, 59,6, 43,6, 41,4, 37,3, 33,1, 31,6, 29,8, 29,7, 26,2, 25,9 (2C), 17,8; IR (film) ν_{max} 3410 (bred), 2929, 1653, 1617, 1425 cm⁻¹; MS (ESI) m/z 387 (M+H)⁺.

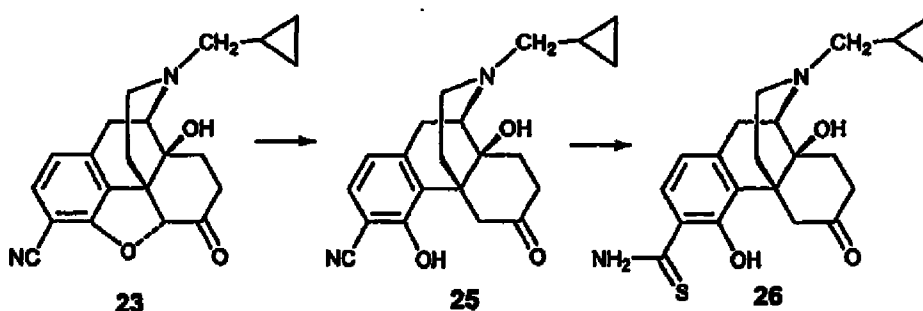
Eksempel 7-Syntese av 3-Karboksamid-4-hydroksy-naltrexon derivat **24**



[045] Til en 50 ml flaske som inneholder nitril **23** (laget ved anvendelse av fremgangsmåten til Kubota et al, Tetrahedron Letters 39(19), 2907-2910 (1998)) (452 mg, 1,29 mmol) ble tilsatt 325 mesh sink pulver (1679 mg, 25,83 mmol), etterfulgt av tilsetning av 8 ml iseddik syre og 1,29 ml 12 M HCl. En kondensator ble installert og reaksjonsblandingen ble deretter refluksert ved 125 °C i 3 h. Noen sink klumper dannet seg på bunnen av flasken. Reaksjonen ble avkjølt til 0 °C og konsentrert NH₄OH ble tilsatt dråpevis for å justere pH til ca 10. Dannelse av en hvit slurry ble observert. Blandingen ble ekstrahert med metylen klorid (100 ml x 3). De organiske fasene ble tørket over natrium sulfat

og konsentrert for å gi et lysegult skum (484 mg), som ble renset ved
 anvendelse av flash kromatografi (25:1:0.1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) for å gi **3**
 som et hvitt skum (264 mg, 0,713 mmol, 55 %) og **24** som et hvitt fast stoff (100
 mg, 0,281 mmol, 22 %): smp 268 - 270 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) £12,99
 5 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,60-5,40 (bs, 2H), 4,52
 (bs, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,10-1,70
 (m, 4H), 1,60-1,35 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,10 (m,
 2H); MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; Anal. Beregnet for C₂₁H₂₈N₂O₃·0.375H₂O: C
 69,44, H 7,98, N 7,71. Funnet: C 69,46, H 8,11, N 7,42. [OC]²⁵_D = -85.0 °
 10 (c=0,40, CHCl₃).

Eksempel 8- Syntese av 3-Tiokarboksyamido-4-hydroksy-naltrexon derivat **26**



15

(A) Syntese av 3-Karbonitril-4-hydroksy-naltrexon derivat **25**

[046] Til en 50 ml flaske som inneholder nitritt **23** (101 mg, 0,28 mmol) ble tilsatt
 325 mesh sink pulver (126 mg, 1,94 mmol) og ammoniakk hydroklorid (148 mg,
 20 2,77 mmol), etterfulgt av 4 ml EtOH:H₂O (20:1). En kondensator ble installert og
 reaksjonsblandingen ble deretter refluksert ved 95 °C i 3 h. Reaksjonen ble
 avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en kake av celitt. Celitten ble vasket
 med MeOH. Filtratene ble konsentrert og deretter fordelt mellom CH₂Cl₂ (40 ml
 x 3) og 40 ml OfNH₄OH i vann (pH 8~9). De organiske fasene ble kombinert,
 25 tørket over natrium sulfat og konsentrert for å gi et fast stoff (106 mg), hvilket
 ble renset ved anvendelse av flash kromatografi (25: 1:0.1

CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) for å gi **25** som et hvitt fast stoff (63 mg, 0,17 mmol, 62 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, 1H, J= 9,3 Hz), 7,40 (d, 1H, J= 7,8 Hz), 5,12 (bs, 1H), 3,81 (d, 1H, J= 12,6 Hz), 3,40-2,60 (m, 6H), 2,41 (s, 2H), 2,30-1,75 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; [α]²⁵_D = 64,3 (c= 0,56°, EtOH).

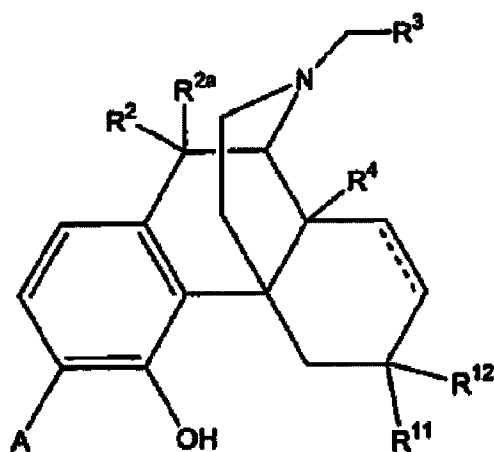
(B) Syntese av 3-Tiocarboksyamido-4-hydroksy-naltrexon derivat **26**

[047] En blanding av nitritt **25** (49 mg, 0,139 mmol) og O,O-dietyl-ditiofosfor syre (475 μ L, 2,78 mmol) in vann (2 ml) og etanol (4 ml) ble oppvarmet ved 80 °C i 22 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom mettet NaHCO₃ (20 ml) og CH₂Cl₂ (20 ml x 3). De organiske fasene ble tørket over natrium sulfat og konsentrert for å gi **26** som et gult fast stoff (56 mg), som ble rensset ved anvendelse av flash kromatografi (40:1:0.1 EtOAc:MeOH:NH₄OH) for å gi et gult skum (36 mg, 0,093 mmol, 67 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12,24 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,59 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 4,72 (bs, 1H), 4,02 (d, 1H, J= 14,0 Hz), 3,14 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 6H), 0,87 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,12 (m, 2H); MS (ESI) m/z 300 (M+H)⁺; Anal. Beregnet. for C₂₁H₂₆N₂O₃SO.25H₂O: C 64,51, H 6,83, N 7,16. Funnet: C 64,50, H 6,61, N 6,94. [α]²⁵_D = +85,0 ° (c=0,20, CHCl₃).

Patentkrav

1.

Forbindelse med formel:



5

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

A blir valgt fra $-C(=O)NH_2$ og $-C(=S)NH_2$;

R^2 og R^{2a} er begge hydrogen eller tatt sammen er R^2 og $R^{2a} = 0$;

R^3 blir valgt fra hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, vinyl, C_{6-14} aryl, benzyl og

10 hydroksy C_{1-6} alkyl; imidazolyl, benzopyranonyl, quinoxinyl, pyrazinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, benzofuranyl, benzodioxanyl, benzodioxyl, tertrazolyl, morfolinyl, tiazolyl, pyridinyl, pyridziny, pyramidinyl, tiofenyl, furanyl, oxazolyl, oxazolyl, doxanyl, og tetrahydrofuranyl;

15 R^4 blir valgt fra hydrogen, hydroksy, amino, C_{1-4} alkoksy, C_1 - C_{20} alkyl og C_1 - C_{20} alkyl substituert med hydroksy eller karbonyl;

R^{11} er hydrogen;

R^{12} blir valgt fra hydrogen, hydroksy, C_{1-4} alkoksy og $-NR^{13}R^{14}$ eller

20 R^{11} og R^{12} er sammen $=O$ eller $=CH_2$;

R^{13} og R^{14} blir valgt uavhengig fra hydrogen og C_1 til C_7 hydrokarbon;

og

den stiplede linjen representerer en eventuell dobbeltbinding.

25

2.

Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at

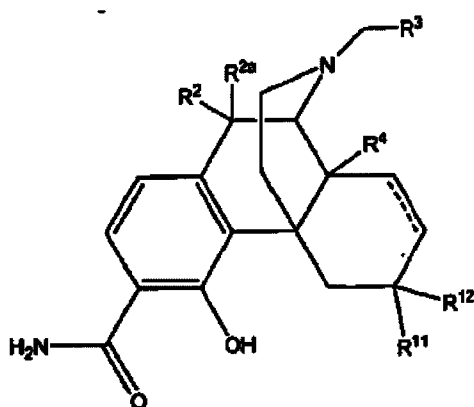
 R^2 og R^{2a} er hydrogen;5 R^3 blir valgt fra hydrogen, cyklopropyl, og cyklobutyl, vinyl og tetrahydrofuranyl; R^4 blir valgt fra hydrogen og hydroksyl; R^{11} er hydrogen; R^{12} blir valgt fra hydrogen og hydroksy;

eller

10 sammen danner R^{11} og $R^{12} = O$.

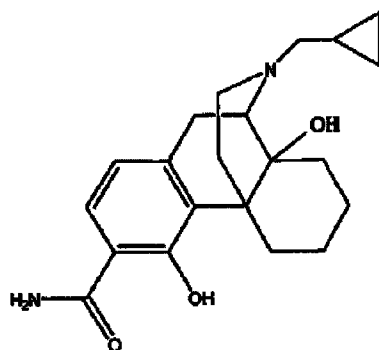
3.

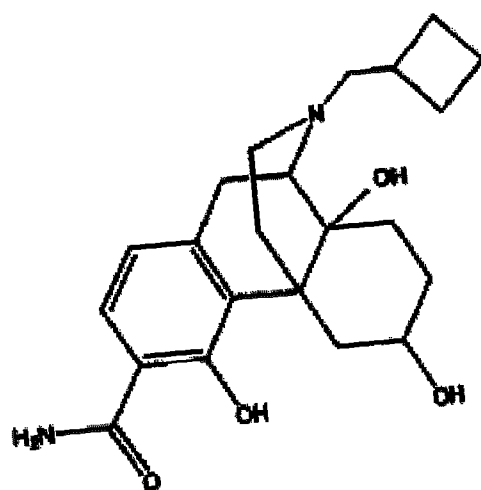
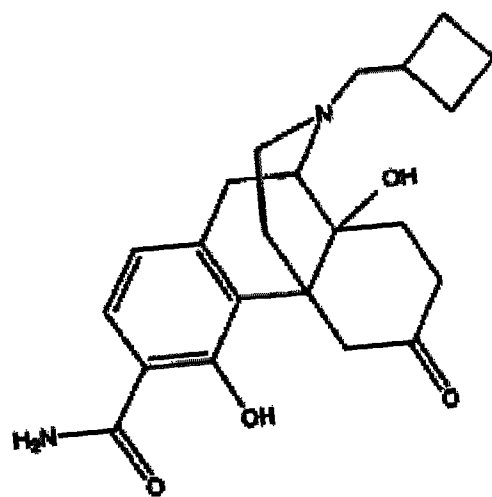
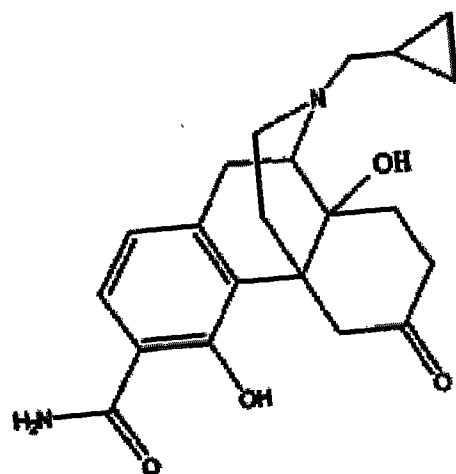
Forbindelse ifølge krav 1 med formelen:



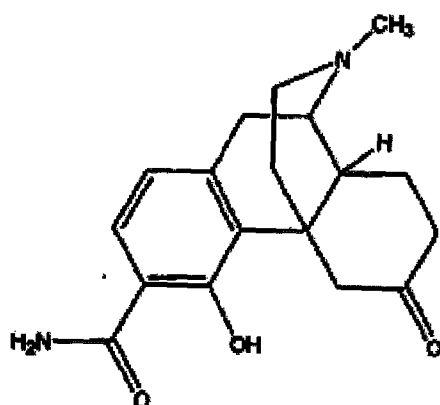
15 4.

Forbindelse ifølge krav 3, valgt blant gruppen



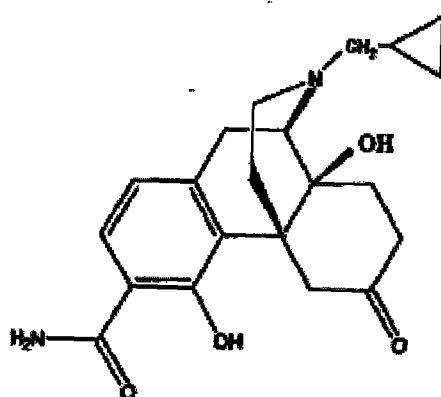


og



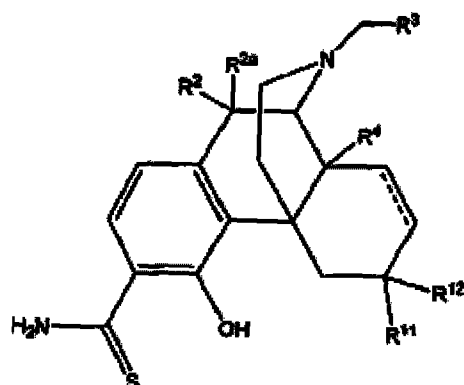
5.

- 5 En forbindelse ifølge krav 4, med formelen



6.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, med formel:



7.

Farmasøytisk sammensetning, karakterisert v e d a t den omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6.

5 8.

En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for behandling av en sykdom eller tilstand ved endring av en respons mediert av en opoid reseptor, hvor nevnte sykdom eller tilstand er valgt blant gruppen bestående av smerte, pruritt, diaré, irritabelt tarm syndrom, gastrointestinal motilitet forstyrrelse, 10 fedme, respiratorisk depresjon, konvulsjoner, hosting, hyperalgesi, stoffmisbruk, anoreksi, dyskinesi og urininkontinens.

9.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for 15 fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom eller tilstand ved endring av en respons mediert av en opoid reseptor, hvor nevnte sykdom eller tilstand er valgt blant gruppen bestående av smerte, pruritt, diaré, irritabelt tarm syndrom, gastrointestinal motilitet forstyrrelse, fedme, respiratorisk depresjon, konvulsjoner, hosting, hyperalgesi, stoffmisbruk, anoreksi, dyskinesi og 20 urininkontinens.

10.

En forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, for (i) anvendelse som immunosuppresivt eller anti-inflammatorisk stoff, (ii) for reduksjon av 25 ischemisk skade, eller (III) for forbedring av læring og minne.

11.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 for fremstilling av et medikament for (i) anvendelse som immunosuppresivt eller 30 anti-inflammatorisk stoff, (ii) for reduksjon av ischemisk skade, eller (III) for forbedring av læring og minne.