



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101999900753279
Data Deposito	20/04/1999
Data Pubblicazione	20/10/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI MORFINOIDI, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO IMPIEGO TERAPEUTICO.

5801 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

PB/as "DERIVATI MORFINOIDI, PROCEDIMENTO PER LA LORO
PREPARAZIONE E LORO IMPIEGO TERAPEUTICO"

a nome : 1. SmithKline Beecham S.p.A.

MI 99 A 000 816

2. SmithKline Beecham PLC

20 APR. 1999

con sede in: 1. Baranzate di Bollate (Milano); 2. Brentford, Middlesex (Gran Bretagna)

* *

La presente invenzione riguarda nuovi composti, in particolare nuovi composti morfinoidi, processi per la loro preparazione e il loro uso in medicina.

L'esistenza di tre popolazioni di recettori oppioidi (*mu*, *delta* e *kappa*) è ormai ben consolidata e documentata, ed è noto che tutti e tre i recettori sono presenti nel sistema nervoso centrale e periferico di molte specie, compreso l'uomo (Lord J.A.H. et al., *Nature* 1977, 267, 495).

L'attivazione di tutti i tre sottotipi di recettori oppioidi può condurre alla antinocicezione in modelli animali. In particolare, studi con agonisti *delta* peptidici hanno mostrato che l'attivazione del recettore *delta* produce antinocicezione nei roditori e primati, e può indurre analgesia clinica nell'uomo (D.E. Moulin et al., *Pain*, 1985, 23, 213). Certe evidenze suggeriscono che gli agonisti *delta* provocano in misura minore gli effetti collaterali comunemente associati con l'attivazione *mu* e *kappa* (Galligan et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1984, 229, 641).

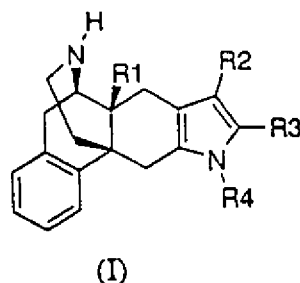
I brevetti statunitensi No. 5,223,507 e 5,225,417 (G.D. Searle & Co.) descrivono composti morfinoidi e ne indicano un'attività di agonisti oppioidi *delta* e un'attività terapeutica come analgesici.

La pubblicazione di domanda di brevetto internazionale No. WO 94/07896 (Toray Ind. Inc.) descrive composti morfinoindol-condensati utili come immunosoppressori, antiallergici e antiinfiammatori.

La pubblicazione di domanda di brevetto internazionale No. WO 97/25531 (SmithKline Beecham S.p.A.) descrive una nuova classe di derivati morfinoindol monoeterociclo-condensati e ne indica una potente e selettiva attività di agonisti e antagonisti oppioidi *delta*. Inoltre per questi composti viene indicata una potenziale utilità terapeutica, anche come analgesici.

Si è ora sorprendentemente scoperto che certi nuovi composti, alcuni dei quali ricadono nell'ambito generico di WO 97/25531, non hanno attività oppioide antagonista *delta* ma sono agonisti oppioidi *delta* potenti e selettivi e pertanto possono avere un potenziale impiego terapeutico come analgesici, nella malattia del collagene, come antiallergici e antiinfiammatori, nella protezione delle cellule del cervello, nella gastrite, diarrea, nelle malattie cardiovascolari respiratorie, nella tosse, nei disturbi mentali, nell'epilessia, per preservare gli organi durante le operazioni di trapianto e per il trattamento di condizioni patologiche che normalmente possono essere trattate con agonisti del recettore oppioide *delta*. Ancora più sorprendentemente questi composti possiedono una stabilità metabolica particolarmente elevata e dunque sono soprattutto indicati per l'uso come agenti terapeutici.

Pertanto, secondo un primo aspetto la presente invenzione fornisce un composto di formula I



o un suo solvato o sale, in cui:

R_1 è idrogeno, idrossi e metossi;

R_2 è metile;

R_3 è un gruppo $C(O)R_7$, in cui R_7 è isopropile, isobutile, etossi, isobutossi o NR_8R_9 , dove R_8 e R_9 sono indipendentemente idrogeno, etile, isopropile, isobutile, fenile, benzile, o-piridilmetile, 2,6-dimetilpiperidinile, 2,5-dimetilpiperazinile, 2-(1-fenilbutile), (4-fluorofenil)metile, (3-fluorofenil)metile, (4-bromofenil)metile, (4-trifluorometilfenil)metile, o R_8 e R_9 formano insieme un anello aromatico C_5 , il quale anello è fuso nelle posizioni 3 e 4 a un anello fenile per formare un anello 2-isochinolinico, e R_4 è idrogeno o metile.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione fornisce composti di formula (I) in cui:

R_1 e R_2 sono come definiti sopra;

R_3 è un gruppo $C(O)R_7$ in cui R_7 è iso-propile, iso-butile, etossi, iso-butossi, o NR_8R_9 , dove R_8 e R_9 sono indipendentemente idrogeno, etile, iso-propile, iso-butile, fenile, benzile, o-piridilmetile, 2,6-dimetilpiperidinile, 3,5-dimetilpiperazinile, 2-(1-fenilbutile), (4-fluorofenil)metile, (3-fluorofenil)metile, (4-bromofenil)metile, o (4-trifluorometilfenil)metile, e, R_4 è idrogeno o metile.

Secondo un ulteriore aspetto, la presente invenzione fornisce composti di formula (I) in cui:

R_1 è idrossi e R_2 e R_3 sono come definiti sopra;

R_7 è NR_8R_9 e R_8 e R_9 insieme formano un anello aromatico C_6 , che è fuso nelle posizioni 3 e 4 a un anello fenile a formare un anello 2-isochinolinico, e

R_4 è idrogeno.

Preferibilmente R_1 è idrossi, R_2 è metile, R_3 è $C(O)N(iPr)CH_2Ph$ e R_4 è idrogeno.

I composti di formula (I) e i loro sali o solvati sono preferibilmente in forma farmaceuticamente accettabile o sostanzialmente pura. Per forma farmaceuticamente accettabile si intende, tra l'altro, un livello di purezza farmaceuticamente accettabile che esclude i normali additivi farmaceutici come diluenti e veicoli, e non comprende materiale considerato tossico a normali livelli di dosaggio.

Una forma sostanzialmente pura conterrà in genere almeno il 50% (con l'esclusione di normali additivi farmaceutici), preferibilmente il 75%, più preferibilmente il 90% e ancora più preferibilmente il 95% di composti di formula (I) o un loro sale o solvato.

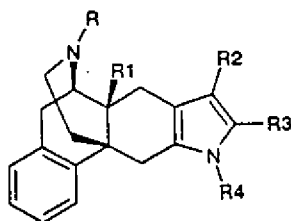
Una forma farmaceuticamente accettabile preferita è la forma cristallina, compresa tale forma nella composizione farmaceutica. In caso di sali e solvati le parti ioniche e di solvente aggiunte non devono essere tossiche.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili di composti di formula (I) comprendono sali di addizione acida con gli acidi farmaceutici convenzionali, per esempio acido maleico, cloridrico, bromidrico, fosforico, acetico, fumarico, salicilico, citrico, lattico, mandelico, tartarico, succinico, benzoico, ascorbico e metansulfonico.

I composti di formula (I) possono esistere in più di una forma stereoisomerica, e l'invenzione è estesa a tutte queste forme e a loro miscele, compresi i racemati.

WO 97/25331 descrive processi generali per la sintesi di composti di

formula (I). I composti di formula (I) possono inoltre essere preparati dai composti di formula (II),



(II)

in cui:

R è un gruppo alchile, e

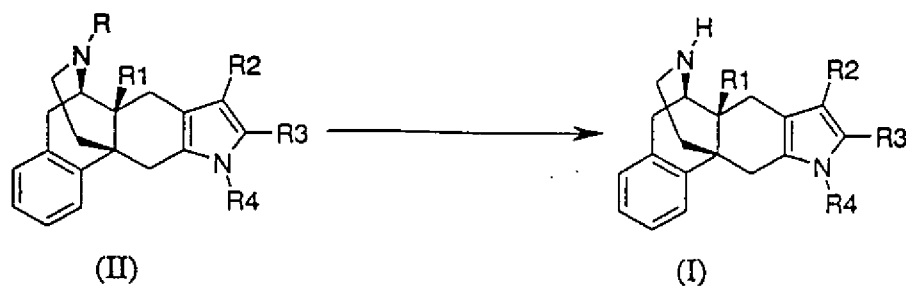
R₁, R₂, R₃ e R₄ sono come definiti sopra.

Composti di formula (II) sono nuovi e costituiscono un ulteriore aspetto dell'invenzione.

Pertanto, l'invenzione fornisce anche un processo per la preparazione di composti di formula (I) che comprende la dealchilazione dell'atomo di azoto piperidilico di un composto di formula (II) come descritto in generale nello schema 1.

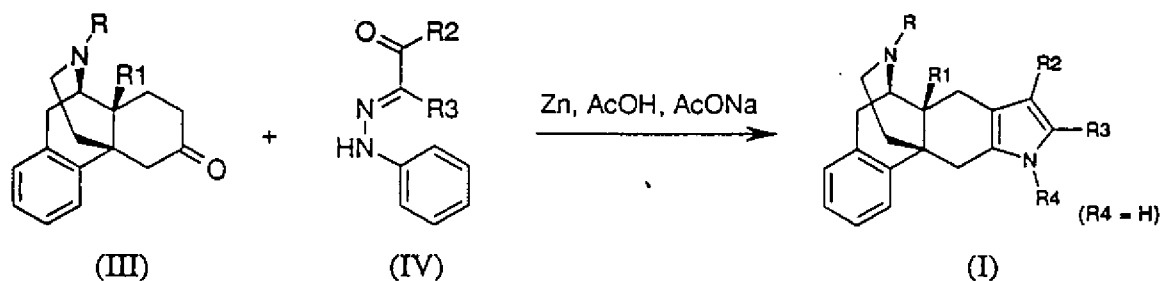
Il trattamento di composti di formula (II) con cloroformiati come vinil cloroformiato o 2,2,2-tricloroetil cloroformiato porta ai corrispondenti formiati che a loro volta vengono trasformati in composti di formula (I) per trattamento con etanolo bollente/acido cloridrico concentrato o zinco/cloruro d'ammonio in metanolo con riflusso. In alternativa, gli N-ossido piperidil analoghi dei composti di formula (II) possono essere trasformati in composti di formula (I) usando un processo di riarrangiamento catalizzato da ioni ferro (II).

Schema 1



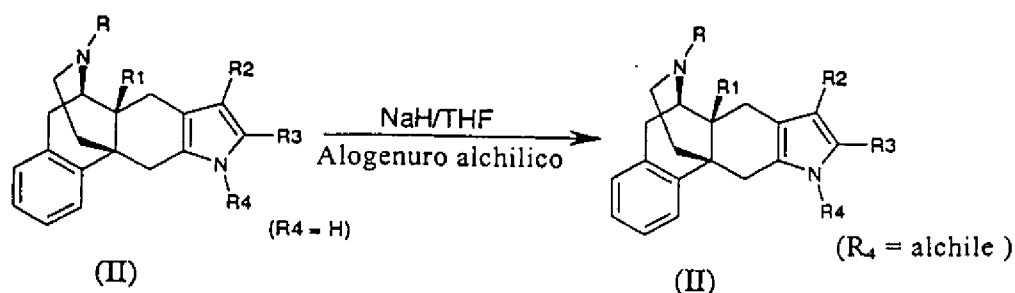
I composti di formula (II) in cui R_4 è idrogeno possono essere ottenuti per reazione di chetoni di formula (III), in cui R e R_1 sono come definiti sopra, con idrazoni di formula (IV), in cui R_2 e R_3 sono come definiti sopra in presenza di zinco e sodio acetato in acido acetico (*Khimiya Geterot. Soed.* 342 (1972)) come descritto nello schema 2. I chetoni di formula (III) sono noti e sono descritti in *Helv. Chim. Acta* 65, 2394-2404 (1982):

Schema 2



I composti di formula (II) in cui R_4 è alchile possono essere ottenuti per N-alchilazione di composti di formula (II) in cui R_4 è idrogeno usando una base forte come idruro di sodio in presenza di un agente alchilante idoneo come alogenuro alchilico, per esempio ioduro di metile, come descritto nello schema 3:

Schema 3



I composti di formula(I) possono essere convertiti nei loro sali farmaceuticamente accettabili per reazione con opportuni acidi organici o minerali.

I solvati dei composti di formula (I) possono essere preparati per cristallizzazione o ricristallizzazione dal solvente appropriato. Per esempio, gli idrati possono essere preparati per cristallizzazione o ricristallizzazione da soluzioni acquose, o da soluzioni di solventi organici contenenti acqua.

I sali o i solvati dei composti di formula (I) che non sono farmaceuticamente accettabili possono essere utili come intermedi nella produzione di sali o solvati farmaceuticamente accettabili. Pertanto, anche questi sali o solvati sono compresi nella presente invenzione.

Composti di formula (I) che agiscono da ligandi selettivi per il recettore *delta* possono essere utili come analgesici, immunosoppressori per prevenire il rigetto nel trapianto d'organi e nell'innesto di pelle, antiallergici e antiinfiammatori, agenti per la protezione delle cellule del cervello, per il trattamento dell'abuso di droghe o alcool, per diminuire la secrezione gastrica, per il trattamento della diarrea, delle malattie cardiovascolari e respiratorie, della tosse e della depressione respiratoria, delle malattie mentali, degli

attacchi epilettici e altri disordini neurologici (di seguito riferiti come "Condizioni"). In particolare, l'attività dei composti di formula (I) come agonisti *delta* in test standard, suggerisce un loro potenziale impiego terapeutico come agenti analgesici per il miglioramento o l'eliminazione del dolore.

I composti della presente invenzione sono inoltre utili per le malattie in cui è presente o in qualche modo risulti evidente dalla condizione patologica un'alterazione o disfunzione del sistema oppioidergico.

I composti di formula (II) in cui R è metile possiedono anche attività sul recettore *delta* e pertanto costituiscono un ulteriore aspetto dell'invenzione.

Pertanto la presente invenzione fornisce un composto di formula (I) o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile per uso come sostanza terapeuticamente attiva.

La presente invenzione inoltre fornisce una composizione farmaceutica che comprende un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile e un veicolo farmaceuticamente accettabile.

L'invenzione inoltre si riferisce all'uso di un composto di formula (I) o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile nella preparazione di un medicamento per il trattamento delle condizioni.

Il medicamento e la composizione dell'invenzione possono essere preparati attraverso la miscelazione di un composto dell'invenzione con un idoneo veicolo. Tale composizione può contenere un diluente, un legante, un agente di riempimento, un disintegrante, un aroma, un colorante, un lubrificante o un conservante, in maniera convenzionale.

Per esempio, questi eccipienti convenzionali possono essere utilizzati come nella preparazione di composizioni di agenti noti per il trattamento delle

condizioni.

Preferibilmente, la composizione farmaceutica dell'invenzione è in forma di dosaggio unitario e nella forma adatta all'uso nel settore medico o veterinario. Per esempio, le preparazioni possono essere in forma confezionata accompagnate da istruzioni scritte o stampate per l'uso come agenti per il trattamento delle condizioni.

L'intervallo di dosaggio adatto ai composti dell'invenzione dipende dal particolare composto e dalle condizioni generali del paziente. Dipenderà inoltre, tra l'altro, dal rapporto potenza/assorbibilità e dalla frequenza e via di somministrazione.

Il composto o la composizione dell'invenzione possono essere formulati per qualsiasi via di somministrazione, preferibilmente in forma di dosaggio unitario o in una forma tale che un paziente umano possa auto-somministrarsi una dose singola. Preferibilmente la composizione è adatta per la somministrazione orale, rettale, topica, parenterale, intravenosa o intramuscolare. Le preparazioni possono essere disegnate in modo da avere un lento rilascio della sostanza attiva.

Le composizioni, per esempio, possono essere in forma di compresse, capsule, bustine, fiale, polveri, granulati, pastiglie, polveri ricostituibili, o preparazioni liquide, per esempio soluzioni o sospensioni, o supposte.

Le composizioni, per esempio quelle idonee alla somministrazione orale, possono contenere eccipienti convenzionali quali leganti, per esempio sciroppo, acacia, gelatina, sorbitolo, gomma adragante, o polivinilpirrolidone; agenti di riempimento, per esempio lattosio, zucchero, amido di mais, fosfato di calcio, sorbitolo o glicina; lubrificanti per compresse, per esempio magnesio

stearato; disintegranti, per esempio amido, polivinilpirrolidone, amido glicollato di sodio o cellulosa microcristallina; o altri agenti farmaceuticamente accettabili quale sodio laurilsolfato.

Le composizioni solide possono essere ottenute con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento, compressione o simili. Le operazioni di miscelazione possono essere ripetute per distribuire l'ingrediente attivo nelle composizioni in cui viene impiegata una grande quantità di agenti di riempimento. Quando la composizione è in forma di compressa, polvere o pastiglia, può essere usato qualsiasi veicolo idoneo per la formulazione di composizioni solide farmaceutiche, per esempio magnesio stearato, amido, glucosio, lattosio, saccarosio, farina di riso e gesso.

Le compresse possono essere rivestite secondo le metodiche note nella normale pratica farmaceutica, in particolare con un rivestimento enterico. Le composizioni possono inoltre essere in forma di capsula ingeribile, per esempio capsula di gelatina contenente il composto, se desiderato con un veicolo o altri eccipienti.

Le composizioni per somministrazione orale in forma liquida possono essere, per esempio, emulsioni, sciroppi, elisir, o possono essere in forma di prodotto secco per ricostituzione prima dell'uso con acqua o altro veicolo idoneo. Tali composizioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, per esempio sorbitolo, sciroppo, metilcellulosa, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulosa, gel di stearato di alluminio, grassi idrogenati commestibili; agenti emulsificanti, per esempio lecitina, sorbitanmonooleato, o acacia, veicoli acquosi o non acquosi che comprendono oli commestibili, per esempio olio di mandorle, olio di cocco

frazionato, esteri oleosi, per esempio esteri di glicerina o glicolpropilenico, alcol etilico, glicerina, acqua o soluzione fisiologica; conservanti, per esempio metil o propil-p-idrossibenzoato o acido sorbico; e se desiderato aromi o coloranti convenzionali.

I composti dell'invenzione possono inoltre essere somministrati non per via orale. Secondo procedure farmaceutiche convenzionali le composizioni possono essere formulate per esempio per somministrazione rettale come supposte. Possono inoltre essere formulate in forma iniettabile in soluzione acquosa o non acquosa, sospensione o emulsione in un liquido farmaceuticamente accettabile, per esempio acqua sterile apirogena, o olio parenteralmente accettabile o una miscela di liquidi. Il liquido può contenere agenti batteriostatici, antiossidanti o altri conservanti, tamponi o soluti che rendano la soluzione isotonica con il sangue, addensanti, agenti sospendenti o altri additivi farmaceuticamente accettabili. Tali preparazioni saranno in forma di dosaggio unitario, quali ampolle o dispositivi per iniezione, o in forme di dosaggio multiplo, quali bottiglie dalle quali può essere prelevata la dose necessaria o forme solide o concentrate che possono essere usate per preparare una soluzione iniettabile.

I composti dell'invenzione possono inoltre essere somministrati per inalazione nasale o orale. Tale somministrazione può essere condotta con una formulazione spray comprendente un composto dell'invenzione e un veicolo idoneo, eventualmente sospesi, per esempio, in propellente idrocarburico.

Formulazioni spray preferite comprendono particelle di composto micronizzate in combinazione con un surfattante, solvente o un agente disperdente per prevenire la sedimentazione delle particelle sospese.

Preferibilmente la grandezza della particella di composto varia da circa 2 a 10 micron.

Un ulteriore modo di somministrazione dei composti dell'invenzione prevede il rilascio transdermico che impiega una formulazione adesiva per la pelle. Una formulazione preferita comprende un composto dell'invenzione disperso in un adesivo sensibile alla pressione, che aderisce alla pelle permettendo al composto di diffondere dall'adesivo attraverso la pelle, per il rilascio al paziente. Per un livello costante di assorbimento percutaneo possono essere usati adesivi sensibili alla pressione noti nell'arte come la gomma naturale o il silicone.

Come menzionato sopra, la dose efficace di composto dipende dal particolare composto impiegato, dalle condizioni del paziente, dalla via di somministrazione. Una dose generalmente conterrà da 20 a 1000 mg e preferibilmente conterrà da 30 a 500 mg, in particolare 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg. La composizione può essere somministrata una o più volte al giorno, per esempio 2, 3, o 4 volte al giorno, e la dose giornaliera totale per un adulto di 70 chili sarà normalmente nell'intervallo da 100 a 3000 mg. In alternativa, la dose unitaria conterrà da 2 a 20 mg di ingrediente attivo e può essere somministrata più volte, se desiderato, per ottenere la dose giornaliera precedente.

Non si verificano effetti tossicologici indesiderati quando i composti dell'invenzione vengono somministrati come descritto.

La presente invenzione, inoltre, fornisce un metodo per il trattamento e/o la profilassi delle condizioni nei mammiferi, in particolare nell'uomo, che comprende la somministrazione al mammifero, che necessita di un tale

trattamento e/o profilassi, di una quantità efficace di un composto di formula (I) o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

I composti della presente invenzione, quando marcati con isotopi, trovano applicazione in tecniche quali la tomografia a emissione di positroni (PET). L'invenzione pertanto prevede anche l'uso di composti di formula (I) marcati con isotopi come mezzi diagnostici o di imaging nella PET.

Dati farmacologici

L'attività dei composti della presente invenzione come ligandi *delta* selettivi viene determinata in saggi di legame del radioligando usando recettori oppioidi *delta*, *mu* e *kappa* umani clonati e stabilmente espressi in linee cellulari, come descritto sotto.

Cellule CHO sono state sottoposte a trasfezione stabile con cDNA codificante i recettori oppioidi umani *delta* e *mu*. I cloni sono stati fatti crescere in cultura in sospensione in terreno senza siero. La selezione è stata attuata per crescita in assenza di nucleotidi. I recettori umani oppioidi *kappa* sono stati stabilmente espressi in cellule HEK. Le cellule sono state fatte crescere fino ad adesione in E-MEM addizionato di 10% FBS e 2 mM di L-glutammina; è stato aggiunto G418 per la selezione.

Le membrane sono state preparate come precedentemente descritto (*J. Med. Chem.* (1997), **40**, 3192). Il legame del ligando *delta* preferito [³H]-[D-Ala²,D-Leu⁵]-encefalina (DADLE) è stato valutato alla sua concentrazione K_D (0,7 nM). Il legame del ligando *mu* ([³H]-DAMGO (*Eur. J. Pharmacol.*, 1989, **166**, 213) e del ligando *kappa* [³H]-U69593 (*Excerpta Medica*, 1990, 211) sono stati condotti a 0,5 nM. Il legame non specifico è stato determinato in presenza di naloxone 10 µM. I dati di legame sono stati espressi come

percentuale di inibizione e estrapolati con la seguente equazione: $f(x) = 100 \cdot X / (IC_{50} + X)$, dove X è il valore di concentrazione del farmaco freddo.

I valori di IC_{50} ottenuti sono stati usati per calcolare le costanti di inibizione (K_i) secondo la relazione di Cheng e Prusoff ((*Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 3099).

L'attività *delta* agonista/antagonista dei composti della presente invenzione viene determinata nel saggio di cAMP in linee cellulari CHO che esprimono stabilmente il recettore oppioide umano *delta* (h-DOR/CHO).

Per il saggio cAMP le cellule h-DOR/CHO sono state incubate con i composti in esame in Krebs-Ringer 200 mM, tamponato con HEPES contenente (mM): NaCl (125), KCl (5), KH_2PO_4 (0.4), $MgSO_4$ (1.2), $CaCl_2$ (1.2), $NaHCO_3$ (25), glucosio (12) e IBMX (1). Le cellule sono state trattate con forskolina 10 mM per stimolare la sintesi di cAMP.

Il contenuto di cAMP è stato determinato usando un radioimmunosaggio di [^{125}I]-cAMP a doppio anticorpo (Amersham RPA 509). I dati sono stati normalizzati per il contenuto proteico.

I composti più potenti descritti nella presente invenzione mostrarono affinità per il recettore *delta* variabile da 0,5 a 200 nM con una selettività *delta* variabile da 20 a 500 volte rispetto agli altri tipi di recettori oppioidi. Questi composti inoltre mostrarono forti proprietà di agonisti *delta* nel saggio di inibizione del cAMP.

Agonisti *delta* selettivi (antagonizzati dall'antagonista *delta* selettivo naltrindolo) mostrarono valori di IC_{50} variabili da 0,05 a 500 nM. Per esempio, il composto dell'esempio 2 mostrò attività agonista nell'inibizione di cAMP stimolato da forskolina in cellule h-DOR/CHO ($IC_{50} = 1,15$ nM)

completamente antagonizzata dall'antagonista *delta* selettivo naltrindolo (100 nM).

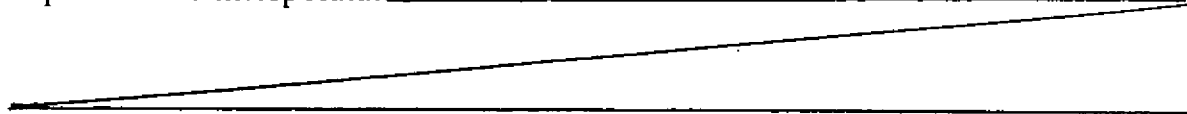
Il saggio plantare della carragenina nel ratto (*Pain* 1988, 32, 77) e il test di Seltzer (*Pain* 1990, 43, 205) sono stati usati per valutare l'efficacia antinocicettiva nei composti della presente invenzione.

La tabella 1 mostra dati di stabilità metabolica relativa per i composti degli esempi dell'invenzione e per i loro N-metil analoghi. La stabilità metabolica dei composti della presente invenzione è stata determinata nel seguente modo: i composti sono stati incubati (37°C) a 0,5 µM per 30 min con proteina microsomiale (a una concentrazione di 0,5 mg/ml) e un sistema di rigenerazione del NADPH (cofattore); il volume di incubazione è stato portato a un totale di 1 mL con tampone fosfato di potassio 50 mM (pH 7.4).

Tutti i componenti dell'incubazione, a parte il cofattore, sono stati pre-incubati per 5 minuti e successivamente la reazione è stata iniziata per aggiunta della soluzione di cofattore. Campioni di 50 µl sono stati prelevati dall'incubazione a intervalli di 3 minuti e posti in 200 µl di acetonitrile (contenente lo standard interno) per precipitare la proteina microsomiale e terminare la reazione.

In tutti i campioni, il composto originario e lo standard interno (IS) sono stati analizzati con LC/MS e i risultati calcolati come rapporti di area di picco: composto / IS.

I rapporti di area di picco sono stati messi in grafico contro il tempo e i valori di clearance intrinseca sono stati calcolati dalla curva di decadimento esponenziale interpolata: _____



$$CL_{int} \text{ (mL/min/g fegato)} = (k \cdot V \cdot \text{resa microsomiale}) / [\text{proteina}]$$

dove:

k = costante di velocità dalla curva di decadimento esponenziale;

V = volume di incubazione (1 mL);

resa microsomiale = resa di proteina microsomiale standard da 1 g di fegato (52,5 mg)

[proteina] = concentrazione di proteine in ciascuna incubazione (0,5 mg/mL);

una soluzione contenente 0,5 μ M del composto studiato è stata incubata con 0,5 mg di proteina microsomiale epatica per 30 min a 37°C. Sono stati prelevati campioni, la proteina è stata precipitata con acetonitrile e centrifugata prima dell'analisi HPLC-MS.

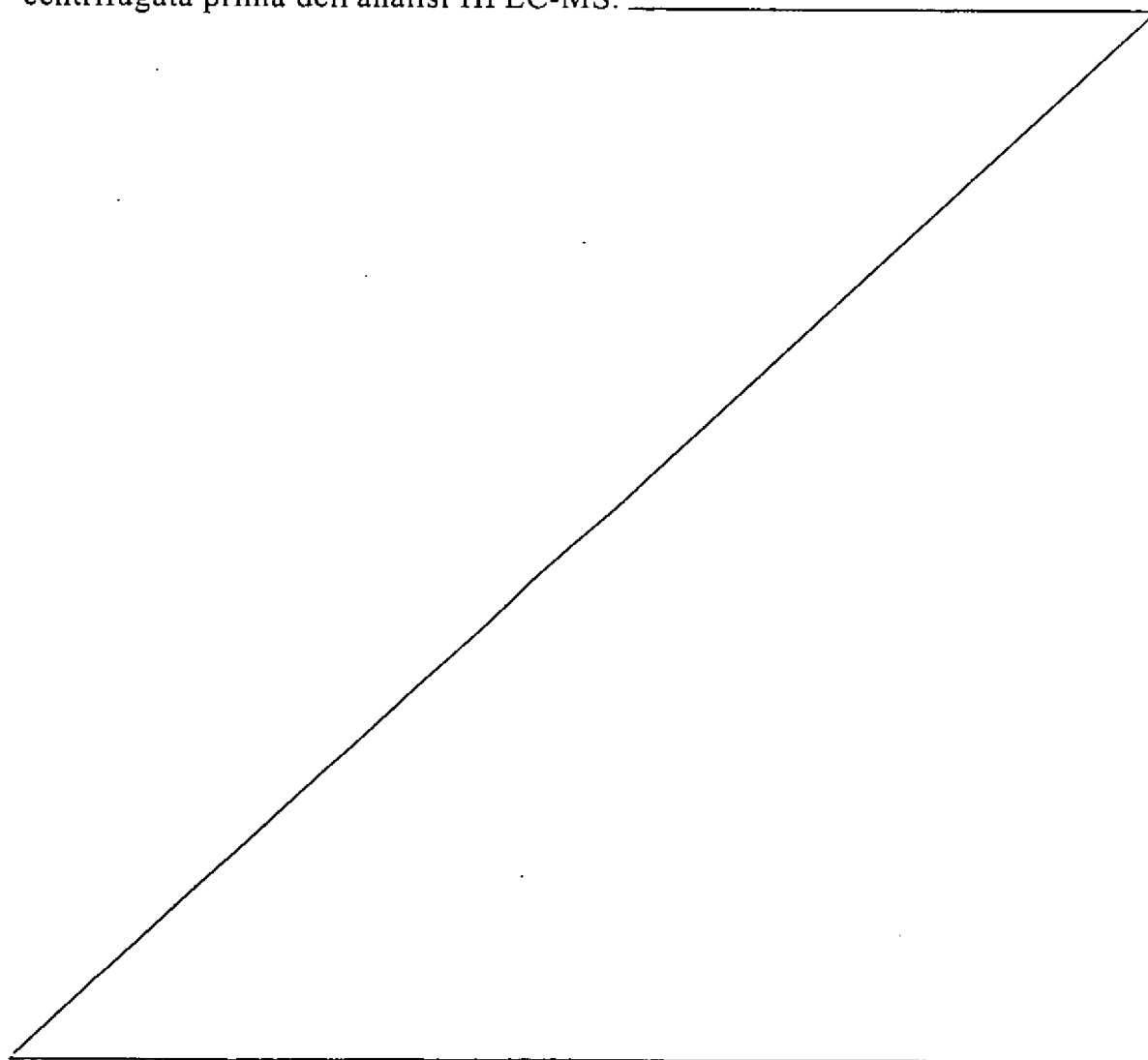


Tabella 1

	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	
	Clearance (microsomi umani)	Clearance	Biodisponibilità assoluta
	CL (ml/min/g fegato)	CL (ml/min/kg)	F ipv (%)
Esempio 1 N-metil analogo	1,3 5,7		
Esempio 3 N-metil analogo *	0,8 7,9	27±2 62±11	60±7 29±5
Esempio 4 N-metil analogo	3,3 6,8		
Esempio 5 N-metil analogo	2,0 3,3		
Esempio 6 N-metil analogo	<0,6 6,0		
Esempio 7 N-metil analogo	<0,6 1,6		
Esempio 8 N-metil analogo	5,9 8,1		
Esempio 9 N-metil analogo	4,5 21,0		
Esempio 10 N-metil analogo	5,2 5,3		
Esempio 11 N-metil analogo	13,0 32,0		

* Esempio 75 da WO 97/25531

Si può vedere dalla tabella 1 che gli esempi della presente invenzione mostrano una clearance inferiore, cioè una stabilità metabolica superiore rispetto ai loro N-metil analoghi. In aggiunta, la clearance *in vivo* dell'esempio

3 è inferiore di quella del suo analogo N-metile. La biodisponibilità assoluta dell'esempio 3 è inoltre superiore a quella del suo N-metil analogo indicando un basso metabolismo epatico di "first pass".

I seguenti esempi illustrano l'invenzione senza limitarla in alcun modo:

Esempi

Esempio 1

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 2

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzil-N-isopropil)amminocarbonil]-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrolo.

Esempio 3

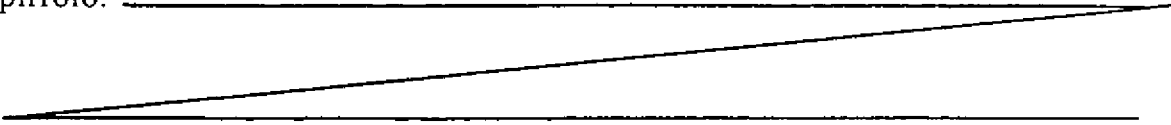
[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-dietil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]-pirrolo.

Esempio 4

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-isopropil-N-benzil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 5

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N-benzil-N-etil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]-pirrolo.



Esempio 6

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetraidroisochinolin-2-il)carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 7

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-isobutilcarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 8

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-fenil-N-etil)amminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-8-metil-10,4b-imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 9

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-benzil-N-isopropil)amminocarbonil-6,8-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 10

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-etil-N-benzil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 11

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-etil-N-benzil)amminocarbonil-6,8-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 12

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-N-(cis-2,6-dimetil)piperidinilcarbonil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-8-metil-10,4b-iminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 13

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-benzil-N-isopropil)amminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-metossi-(6H)-8-metil-10,4b-imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 14

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(4-trifluorometil)fenilmetil-N-isopropil)-amminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-8-metil-10,4b-imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 15

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(3-fluoro)fenilmetil-N-isopropil)amminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-8-metil-10,4b-imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Esempio 16

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(4-bromo)fenilmetil-N-isopropil)amminocarbonil]-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-8-metil-10,4b-imminoetano)-fenantro[3,2-b]pirrolo.

Per preparare i composti di formula (I) per dealchilazione dei composti di formula (II) sono stati utilizzati tre metodi.

Metodo A

Sintesi di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)amminocarbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo (Esempio 1)

Una soluzione di 0,73 g (1.7 mmol) di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropil)amminocarbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro[3,2-b]pirrolo in 20 mL di 1,2-

dicloroetano è aggiunta a 0°C, in atmosfera di azoto ad una soluzione composta di 0,43 mL (5.0 mmol) di vinil cloroformiato e 0,546 g (2,5 mmol) di "proton sponge" in 15 mL di 1,2-dicloroetano. Quando l'aggiunta è stata completata, la miscela viene scaldata a riflusso per 6 h, quindi il solvente viene rimosso sotto vuoto. Il residuo viene sospeso in acqua, portato a pH acido con 1N HCl e quindi estratto con Et₂O. Le fasi organiche riunite sono anidrificate su Na₂SO₄ e il solvente viene rimosso sotto vuoto. Il prodotto risultante (0,6 g) viene sciolto in 10 mL di EtOH contenente 0,6 mL di 37% HCl e la miscela viene portata a riflusso per 3 h. Quindi il solvente viene rimosso sotto vuoto ed il residuo viene ripreso in acqua ed estratto con Et₂O. La fase acquosa viene basificata con 2N NaOH ed estratta più volte con CH₂Cl₂; Le fasi organiche vengono riunite, essiccate su solfato di sodio ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il prodotto grezzo viene purificato con cromatografia flash eluendo con una miscela CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH 79:15:1 rispettivamente, rendendo 0,21 g di un solido amorfo che viene cristallizzato da acetone ottenendo 0,11 g del prodotto desiderato.

Metodo B

Sintesi di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzil-N-isopropil) amminocarbonil]-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantrene-[3,2-b]pirrolo cloridrato (Esempio 2).

22,2 g di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzil-N-isopropil) amminocarbonil]-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantrene-[3,2-b]pirrolo (0.046 mol) sono sciolti in 480 ml di CHCl₃ quindi vengono aggiunti di seguito 152 g (1,52 mol) di KHCO₃ e 63,3 ml (0,46 mol) di tricloroetilcloroformiato. La miscela risultante è portata a

riflusso per 4 h e quindi raffreddata a temperatura ambiente. Il solido viene filtrato ed il solvente organico viene rimosso sotto vuoto.

Il residuo risultante viene sciolto in 600 ml di MeOH e di seguito vengono aggiunti 59 g (1,10 mol) di NH_4Cl .

La miscela risultante viene portata a riflusso e quindi vengono aggiunti a piccole porzioni 60 g (0,92 mol) di Zn. La risultante miscela viene mantenuta a riflusso per 3 h. Dopo raffreddamento, il solido viene eliminato per filtrazione e il solvente organico viene rimosso sotto vuoto. Il residuo viene sospeso in NH_4OH 15% e quindi estratto con AcOEt. La fase organica viene anidrificata su Na_2SO_4 e il solvente organico viene rimosso sotto vuoto.

Il prodotto grezzo viene purificato per cromatografia flash eluendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_4\text{OH}$ da 95:5:0.5 fino a 80:20:0,5, rendendo 13 g (0,027 mol) di prodotto. Questo viene sciolto in 200 ml di MeOH e raffreddato a 0°C e portato a pH acido con una soluzione di $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 20%. Il solvente organico viene quindi allontanato sotto vuoto.

Il residuo viene trattato all'ebollizione con 100 ml EtOH assoluto per 1 h. Dopo raffreddamento il prodotto viene filtrato, lavato EtOH assoluto e seccato rendendo 9,1 (0,018 mol) g del composto desiderato.

Metodo C

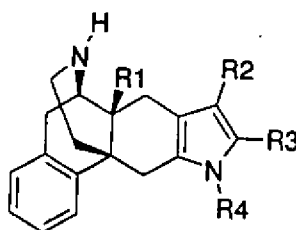
Sintesi di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetraidroisochinolin-2-il)carbonil-8-metil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrolo (Esempio 6).

0,435g di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetraidroisochinolin-2-il)carbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrolo (0,93 mmol) vengono sciolti in 2 ml

diclorometano anidro. Quindi sotto atmosfera di azoto e a 5 °C vengono aggiunti 0,21 g (0,97 mmol) di acido m-cloroperbenzoico a piccole porzioni in 30 min. La miscela viene mantenuta sotto agitazione per altri 30 min a 5 °C. Quindi la miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per altri 120 minuti. La miscela fu quindi lavata con una soluzione al 10% di K₂CO₃ ed estratta con diclorometano. Le fasi organiche vengono anidrificate su Na₂SO₄ ed il solvente viene rimosso sotto vuoto per rendere 0,37 g del corrispondente N-ossido. Questo viene sciolto in 10 ml di diclorometano ed alla soluzione risultante vengono aggiunti 0,6 mL di una soluzione 1M di FeCl₂ in acqua mantenendo la temperatura a 0 °C per 60 min. La miscela di reazione viene portata a RT e mantenuta sotto agitazione per altre 4 h quindi il solvente viene rimosso sotto vuoto. Il residuo risultante viene sospeso in Et₂O, vengono aggiunti 0,7 mL di etilendiammina seguita da 10 ml di una soluzione 2.5 N di NaOH. Le fasi acquose vengono estratte con Et₂O, le fasi organiche combinate vengono anidrificate su Na₂SO₄ ed il solvente viene rimosso sotto vuoto. Il residuo risultante viene purificato con cromatografia flash eluendo con CH₂Cl₂/MeOH/conc. NH₄OH da 86:10:0,6 fino a 80:20:1 rendendo 0,2 g di del prodotto desiderato (46%). Il prodotto quindi viene triturato con diisopropil etere bollente.

Le formule chimiche, le procedure sintetiche usate, le proprietà chimico-fisiche e spettroscopiche di ciascun composto degli Esempi sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2



Es.	R1	R2	R3	R4	Metodo di sintesi	MP (°C) (solvente di cristallizzazione)	m/z	MS	NMR ppm
1	OH	Me	CON(iPr) ₂	H	A	155-160 (base libera, acetone)	422 (MH+) 322; 304; 275; 168	422 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / V/2H; skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+422 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃): 8.20(s br, 1H); 7.20(m, 1H); 7.09(m, 3H); 3.92-3.82(m, 2H); 3.50(dd, 1H); 3.28(d br, 1H); 3.15(d, 1H); 3.15(d, 1H); 2.89(d, 1H); 2.70(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22-2.12(m, 1H); 1.80(s, 3H); 1.70(s br, 2H); 1.30(d, 12H); 1.25(m, 1H).
2	OH	Me	CON(iPr)CH ₂ Ph	H	B	>250 (-HCl, EtOH)	470 (MH+)	ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / V/2H; skimmer: 60 V/ capillare 220 C	(CDCl ₃): 8.38(s br, 1H); 7.25-7.12(m, 6H); 7.08(m, 3H); 4.69(d, 1H); 4.42(d, 1H); 4.42(m, 1H); 3.90(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.10(d, 1H); 3.09(d, 1H); 2.81(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22-2.12(m, 1H); 1.91(s, 3H); 1.60(s br, 1H); 1.20(m, 1H); 1.20(d, 3H); 1.10(d, 3H)
3	OH	Me	CON(Et) ₂	H	B	>240 (base libera, acetone)	394 (MH+) 321; 303; 260; 170	394 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / V/2H; skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+394 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃): 8.45(s br, 1H); 7.20(m, 1H); 7.09(m, 3H); 3.54(m, 2H); 3.49(dd, 1H); 3.39(m, 2H); 3.24(d, 1H); 3.17(d, 1H); 3.14(d, 1H); 2.88(d, 1H); 2.70(m, 2H); 2.42(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22-2.12(m, 1H); 1.82(s, 3H); 1.75(s br, 2H); 1.22(m, 1H); 1.11(t, 6H).
4	H	Me	CON(iPr)CH ₂ Ph	H	B	145-148 (base libera, triturato)	454 (MH+)	454 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / V/2H; skimmer: 60 V/ capillare 220 C	(CDCl ₃): 8.91(s br, 1H); 7.30-7.05(m, 9H); 4.58 e 4.50 (ABq,

5	OH	Me	CON(Et)CH ₂ Ph	H	B	con iPr ₂ O)	(B) 454; 305; 276; 134	skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas di collisione: Argon)	2H); 4.40(m, 1H); 3.65(s br, 1H); 3.42(d, 1H); 3.37(dd, 1H); 3.11(m, 2H); 2.71(dt, 1H); 2.58(d, 1H); 2.28-2.15(m, 2H); 2.01(dt, 1H); 1.89(s, 3H); 1.86(m, 2H); 1.62(d, 1H); 1.20(d, 3H); 1.16(d, 3H).
						155-160 (base libera, triturato con iPr ₂ O/iPrOH = 9/1	A) 456 (MH+) B) 353; 335; 321; 303; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+456(Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃): 8.45(s br, 1H); 7.34- 7.18(m, 6H); 7.08(m, 3H); 4.78(d, 1H); 4.52(d, 1H); 3.52(m, 1H); 3.49(dd, 1H); 3.29(m, 1H); 3.22(d , 1H); 3.14(d, 1H); 3.12(d, 1H); 2.87(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22-2.12(m, 1H); 1.89(s, 3H); 1.70(s br, 2H); 1.22(m, 1H); 1.09(t, 3H).
6	OH	Me	2-isochinolina	H	C	>250 (base libera, triturato con acetone)	A) 454 (MH+) B) 436; 335; 321; 303; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas di collisione: Argon)	(DMSO, 373 K): 10.05(s br, 1H); 8.15(s, 1H); 7.28-7.00(m, 8H); 4.63 e 4.59(ABq, 2H); 3.70(t, 2H); 3.49(dd, 1H); 3.22(d, 1H); 3.21(d, 1H); 3.12(d, 1H); 2.90- 2.69(m, 5H); 2.51(m, 1H); 2.38 e 2.31(ABq, 2H); 2.20(dt, 1H); 1.82(s, 3H); 1.15(d, 1H).
7	OH	Me	CoitBu	H	B	170-175 (base libera, triturato con Et ₂ O)	A) 379 (MH+) B) 379; 361; 344; 332; 277; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+379 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃ , 333 K): 9.30(s br, 1H); 7.10(m, 1H); 6.98(m, 3H); 3.42(dd, 1H); 3.22(d, 1H); 3.15(d, 1H); 3.11(d, 1H); 2.90(d, 1H); 2.67(m, 2H); 2.50-2.30(m, 4H); 2.20-2.10(m, 2H); 2.01(s, 3H); 1.75(s br, 2H); 1.20(d, 1H); 0.89(t, 6H).

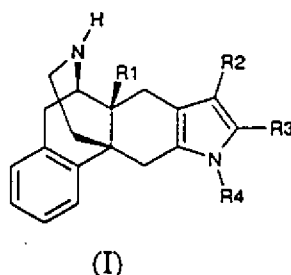
8	OH	Me	CON(Et)Ph	H	B	>250 triturato acetone)	(·HCl, con (MH+)	A) 442; B) 442; 353; 303; 170	442 MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+442 (Gas di collisione: Argon)	(CDCI3, as base): 7.50(s br, 1H); 7.35-7.18(m, 3H); 7.12-7.00(m, 6H); 3.93(m, 2H); 3.45(dd, 1H); 3.15(d, 1H); 3.08(d, 1H); 2.87(d, 1H); 2.75(d, 1H); 2.65(m, 2H); 2.30(d, 1H); 2.19(d, 1H); 2.15- 2.02(m, 1H); 1.62(s, 3H); 1.60(s br, 2H); 1.15(m, 1H); 1.15(t, 3H)
9	H	Me	CON(Et)Ph	H	B	108-112 libera, con iPr ₂ O)	(base triturato con iPr ₂ O)	A) 440 (MH+); 305 B) 305; 288; 276; 260; 134	440 MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+440 (Gas di collisione: Argon)	(CDCI3); 8.20(s br, 1H); 7.32- 7.03(m, 9H); 4.71(d, 1H); 4.59(d, 1H); 3.51-3.27(m, 5H); 2.89(d, 1H); 2.80-2.60(m, 5H); 2.35(dd, 1H); 2.18(m, 1H); 1.97(m, 1H); 1.89(s, 3H); 1.78(dt, 1H); 1.56(m, 1H); 1.09(t, 3H).
10	OH	Me	CON(iPr)CH ₂ Ph	Me	B	(base libera, solid amorfo)	(MH+)	A) 484; B) 484; 399; 170; 91	484 MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+484 (Gas di collisione: Argon)	(CDCI3, 338 K): 7.25-7.05(m, 9H); 4.64(d, 1H); 4.50-4.40(m, 2H); 3.50(dd, 1H); 3.45(s, 3H); 3.29(d, 1H); 3.20(d, 1H); 3.19(d, 1H); 2.74(m, 3H); 2.44(d, 1H); 2.30(d, 1H); 2.22-2.12(m, 1H); 1.80(s, 3H); 1.60(s br, 2H); 1.28(m, 1H); 1.19(d, 6H).
11	H	Me	CON(Et)CH ₂ Ph	Me	B	110-112 libera, con iPr ₂ O)	(base triturato con iPr ₂ O)	A) 454; B) 454; 383; 290; 212; 143; 91	454 MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas di collisione: Argon)	(CDCI3, 343 K): 7.30-7.05(m, 9H); 4.68(d, 1H); 4.55(d, 1H); 3.49(s, 3H); 3.50-3.30(m, 5H); 2.98(d, 1H); 2.88-2.68(m, 2H); 2.52(d, 1H); 2.36(dd, 1H); 2.30- 1.85(m, 4H); 1.80(s, 3H); 1.61(d, 1H); 1.08(t, 3H).
12	OH	Me	CO(cis-2,6-	H	B	>240 (base libera, A)	(base libera, A)	434; 91	434 MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+434 (Gas di collisione: Argon)	(CDCI3): 8.15(s br, 1H); 7.20(m,

		dimetilpiperidina)			triturato Et ₂ O)	con (MH+)	MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C	
13	OMe	Me CON(Et)CH ₂ Ph	H	B	190-200 libera, triturato con iPr ₂ O)	(base A) (MH+) B) 484; 452; 367; 335; 303	A) ESI POS; AQ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C B) CID Offset= 70mV	MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+434 (Gas di collisione: Argon)
								1H); 7.08(m, 3H); 4.45-4.30(m, 2H); 3.90(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.16(d, 1H); 3.11(d, 1H); 2.90(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22- 2.12(m, 1H); 1.90-1.50(m, 7H); 1.81(s, 3H); 1.22(d, 3H); 1.21(m, 1H); 1.20(d, 3H)
14	OH	Me CON(Et)CH ₂ PhCF ₃	H	B	160-165 libera, triturato con iPr ₂ O)	(base A) (MH+) B) 538; 520; 353; 335; 303	A) ESI POS; AQ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C B) CID Offset= 70mV	MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+434 (Gas di collisione: Argon)
								1H); 7.08(m, 3H); 4.45-4.30(m, 2H); 3.90(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.16(d, 1H); 3.11(d, 1H); 2.90(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22- 2.12(m, 1H); 1.90-1.50(m, 7H); 1.81(s, 3H); 1.22(d, 3H); 1.21(m, 1H); 1.20(d, 3H)
15	OH	Me CON(Et)CH ₂ PhmF	H	A	>250 triturato Et ₂ O)	(HCl, A) con (MH+) B) 488; 470; 393;	A) ESI POS; AQ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C	MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+434 (Gas di collisione: Argon)
								1H); 7.08(m, 3H); 4.45-4.30(m, 2H); 3.90(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.16(d, 1H); 3.11(d, 1H); 2.90(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41(d, 1H); 2.31(d, 1H); 2.22- 2.12(m, 1H); 1.90-1.50(m, 7H); 1.81(s, 3H); 1.22(d, 3H); 1.21(m, 1H); 1.20(d, 3H)

16	OH	Me	CON(Et)CH ₂ PhpBr	H	A				335;	B) CID Offset= 70mV	3.20(d, 1H); 3.10(d, 1H); 3.01(d, 1H); 2.75(d, 1H); 2.68(m, 2H); 2.40 e 2.30(ABq, 2H); 2.18-2.05(m, 1H); 1.92(s, 3H); 1.65(s br, 1H); 1.19(m, 1H); 1.19(d, 6H).
										A) ESI POS; AQA ; MeOH/ spray 3 kV / sonda skimmer: 20 V/ sonda 135 C	(CDCl ₃): 8.50(s br, 1H); 7.38(d, 2H); 7.17-7.03(m, 6H); 4.60(d, 1H); 4.41(m, 1H); 3.99(d, 1H); 3.98(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.11(d, 1H); 3.09(d, 1H); 2.81(d, 1H); 2.69(m, 2H); 2.41 e 2.31(ABq, 2H); 2.20-2.09(m, 1H); 1.90(s, 3H); 1.70(s br, 1H); 1.20(m, 1H); 1.19(d, 3H); 1.18(d, 3H).

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (I)



o un suo solvato o sale, in cui

R_1 è idrogeno, idrossi, o metossi;

R_2 è metile;

R_3 è un gruppo $C(O)R_7$, in cui R_7 è isopropile, isobutile, etossi, isobutossi o NR_8R_9 , dove R_8 e R_9 sono ciascuno indipendentemente idrogeno, etile, isopropile, isobutile, fenile o benzile, o-piridilmetile, 2,6-dimetilpiperidinile, 2,5-dimetilpiperazinile, 2-(1-fenilbutile), (4-fluorofenil)metile, (3-fluorofenil)metile, (4-bromofenil)metile, (4-trifluorometilfenil)metile, o R_8 e R_9 formano insieme un anello aromatico C_6 , che è fuso nelle posizioni 3 e 4 a un anello fenilico a formare un anello 2-isochinolinico;

R_4 è idrogeno o metile.

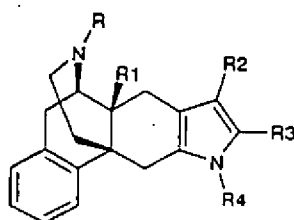
2. Composto secondo la rivendicazione 1 per uso come principio attivo terapeutico.
3. Composizione farmaceutica comprendente un composto secondo la rivendicazione 1, e un veicolo farmaceuticamente accettabile.
4. Uso di un composto secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di un medicamento per uso come analgesico, immunosoppressore per prevenire il

rigetto nel trapianto di organi e nell'innesto di pelle, come agente anti-allergico, antiinfiammatorio, per la protezione delle cellule cerebrali, come agente per il trattamento dell'abuso d'alcool o droghe, per uso nella gastrite, diarrea, malattie cardiovascolari e respiratorie, tosse, malattie mentali ed epilessia e malattie in cui sia evidente l'alterazione o la disfunzione del sistema oppioidergico.

5. Uso di composti di formula (I) come definiti nella rivendicazione 1, marcati con isotopi, come mezzi diagnostici e di imaging per la tomografia a emissione di positroni (PET).

6. Metodo per il trattamento e/o la profilassi in mammiferi, particolarmente nell'uomo, delle condizioni terapeutiche secondo la rivendicazione 4, che comprende la somministrazione al mammifero che necessita di tale trattamento e/o profilassi di una quantità efficace di un composto secondo la rivendicazione 1.

7. Composto di formula (II)



(II)

in cui R è un gruppo alchile, e

R₁, R₂, R₃ e R₄ sono come definiti nella rivendicazione 1.

8. Processo per la preparazione di un composto di formula (I) come definito nella rivendicazione 1, che comprende la dealchilazione dell'atomo di azoto piperidilico di un composto di formula (II) come definito nella rivendicazione 7.