

Señor Jefe

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santa Fe de Bogotá, D.C.

Re.: *02-01-09*
Expediente No. 00 - 28.934

Solicitud de Patente

SMITHKLINE BEECHAM PLC

SMITHKLINE BEECHAM S.p.A.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00020934 00000001
Fecha (AMD): 2000-05-09 10:12:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 40

Debidamente traducida adjunto acompaño la solicitud de patente básica Italiana No. MI99A000816 la cual le solicito agregar a este expediente para los efectos legales respectivos.

De Usted atentamente,

[Signature]
GERMAN CASTILLO GRAU

[Signature]
T.P.#2.978 del C.S.J.



P 32287

69

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 000816

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

51 APR. 2000

ma, li

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

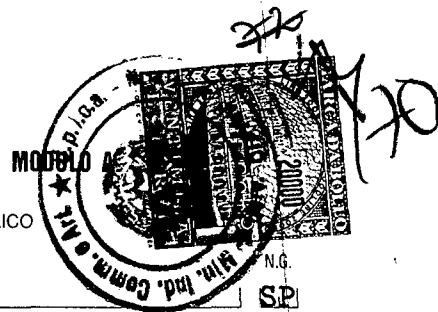
DI CARLO

Ricardo Luti

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL' ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione SmithKline Beecham S.p.A. SP
Residenza Baranzate di Bollate (Milano) codice 03524320151
2) Denominazione SmithKline Beecham PLC
Residenza Brentford, Middlesex (Gran Bretagna) (GB) codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale
denominazione studio di appartenenza Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via n. città cap (prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) C07D gruppo/sottogruppo 489/00

"Derivati morfinoidi, procedimento per la loro preparazione e loro impiego terapeutico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Dondio Giulio 3) Raveglia Luca Francesco
2) Ronzoni Silvano 4) Clarke Stephen Edward

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) / / / /
2) / / / /

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 ☐ PROV n. pag. 32 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ...
Doc. 2) 0 ☐ PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) ...
Doc. 3) 0 ☒ RIS lettera d'incarico, procura o documento equivalente XXXXXXXXXXXXXX ...
Doc. 4) 0 ☐ RIS designazione inventore ...
Doc. 5) 0 ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano ...
Doc. 6) 0 ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione ...
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale lire

Cinquecentosessantacinquemila#

obbligatorio

COMPILATO IL 20/04/1999

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bonfi Paolo

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI99A 000816

Reg. A.

Anno millenovecento

NOVANTANOVE

, il giorno

VENTI

, del mese di

APRILE

(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

CORTONESI MAURIZIO

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

MI 99A000816

REG. A

DATA DI DEPOSITO

2004/1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

___/___/___

PROSPETTO A

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

Residenza

D. TITOLO

Derivati morfinoidi, procedimento per la loro preparazione e loro impiego terapeutico"

Classe proposta (sez./cl./scl/)

___/___/___

(gruppo/sottogruppo)

___/___/___

L. RIASSUNTO

Derivati morfinoidi a eterociclo condensato di notevole stabilità metabolica per uso come agenti terapeutici e processi per la loro preparazione.

M. DISEGNO



34
B72

801 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.

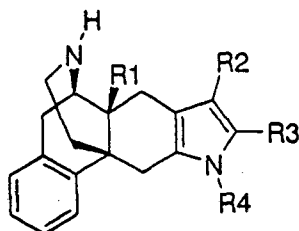
75
73

La pubblicazione di domanda di brevetto internazionale No. WO 94/07896 (Toray Ind. Inc.) descrive composti morfinoidi indol-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 morfinoidi 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



(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

27
75

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.

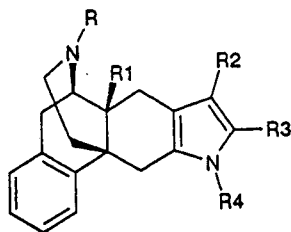
I composti di formula (I) possono esistere in più di una forma stereoisomerica, e l'invenzione è estesa a tutte queste forme e a loro miscele, compresi i racemati.

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



78
76

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.

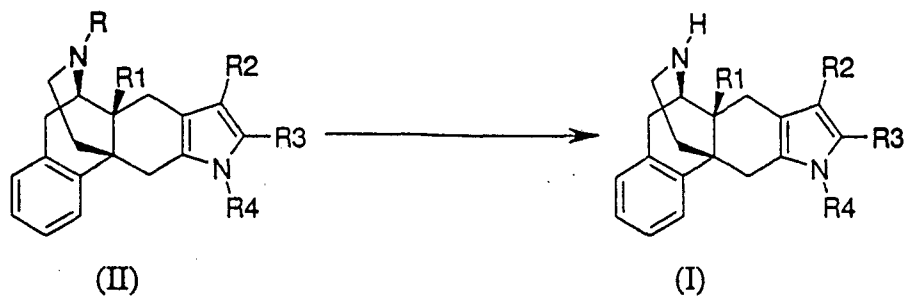
Composti di formula (II) sono nuovi e costituiscono un ulteriore aspetto dell'invenzione.

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).

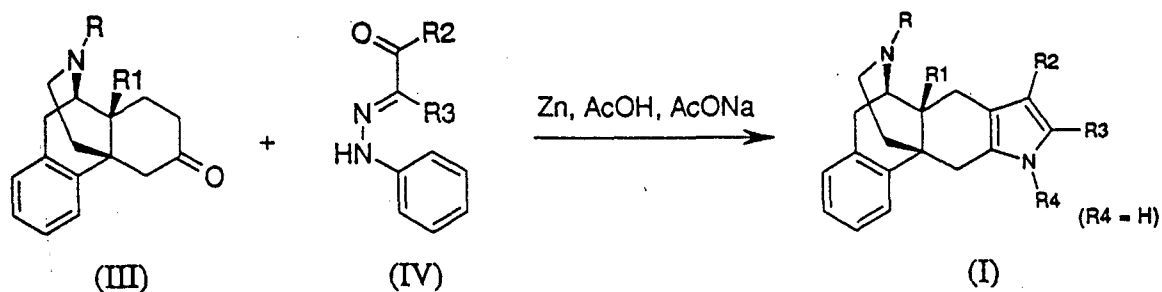
[Handwritten signature]

Schema 1



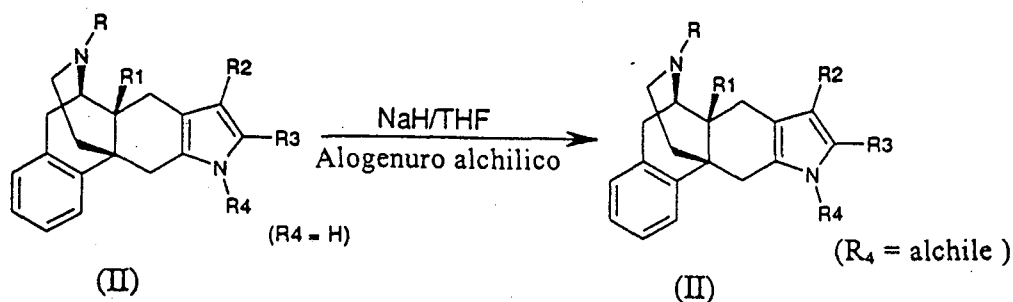
I composti di formula (II) in cui R_4 è idrogeno possono essere ottenuti per reazione di chetoni di formula (III), in cui R e R_1 sono come definiti sopra, con idrazoni di formula (IV), in cui R_2 e R_3 sono come definiti sopra in presenza di zinco e sodio acetato in acido acetico (*Khimiya Geterot. 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

82
80

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.

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-glutamina; 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

82
55 16

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).

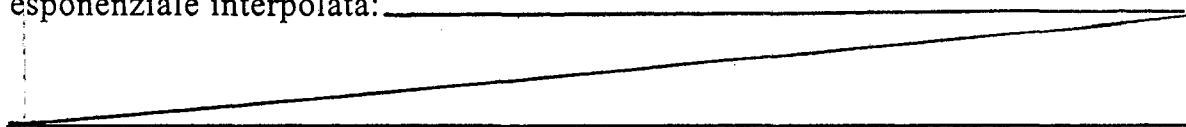
Il saggio plantare della carragenina nel ratto (*Pain* 1988, 32, 77) e il test di Seltzer (*Pain* 1990, 43, 205) sono stati usati per valutare l'efficacia antinocicettiva nei composti della presente invenzione.

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:



2007

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

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.

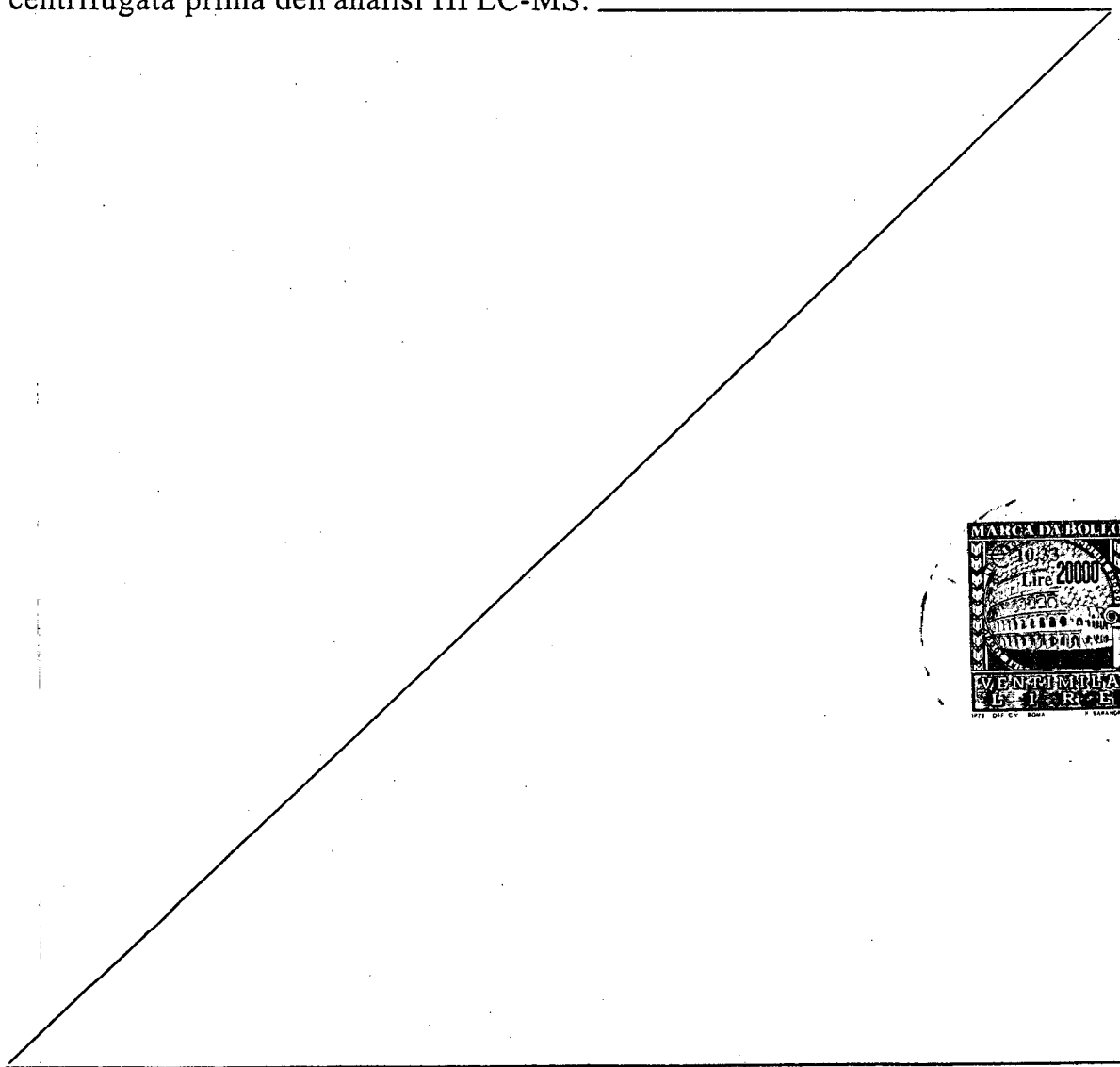


Tabella 1

	<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

91
21
89

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.

92
90 25

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.

93
91/2Esempio 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-



94
92
10

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 anidificate 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

95
28
93

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).

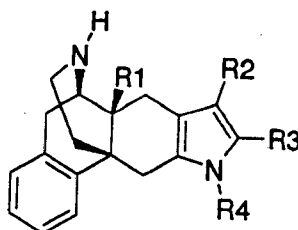
0,435g di [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetraidroisochinolin-2-il)carbonil-8,14-dimetil-4b,5,9,9a,10,11-esaidro-9a-idrossi-(6H)-10,4b-(imminoetano)fenantro-[3,2-b]pirrolo (0,93 mmol) vengono sciolti in 2 ml

96
2/2
99

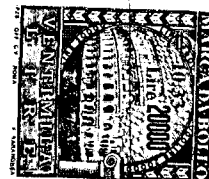
diclorometano anidro. Quindi sotto atmosfera di azoto e a 5 °C vengono aggiunti 0,21 g (0,97 mmol) di acido m-cloroperbenzoico a piccole porzioni in 30 min. La miscela viene mantenuta sotto agitazione per altri 30 min a 5 °C. Quindi la miscela viene lasciata rinvenire a temperatura ambiente e lasciata 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 cristallizzazione)	m/z di	MS	NMR ppm
1	OH	Me	CON(iPr) ₂	H	A	155-160 (base libera, acetone)	A) 422 (MH+) B) 322; 304; 275; 168	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / 60 V/ skimmer: 60 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 EtOH	(·HCl, 470 (MH+))	ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / 60 V/ skimmer: 60 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)	A) 394 (MH+) B) 321; 303; 260; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / 60 V/ skimmer: 60 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)	A) 454 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV /	(CDCl ₃): 8.91(s br, 1H); 7.30-7.05(m, 9H); 4.58 e 4.50 (ABq.



95

97

8228

5	OH	Me	CON(Et)CH ₂ Ph	H	B		libera, triturato con iPr ₂ O/iPrOH = 9/1	155-160 (base A) (MH+) B) 353; 335; 321; 303; 170	456 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+456(Gas, 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).	con iPr ₂ O)	B) 454; 305; 276; 134	skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas, 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).
6	OH	Me	2-isochinolina	H	C		>250 (base libera, triturato con acetone)	454 A) (MH+) B) 436; 335; 321; 303; 170	454 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+454 (Gas, 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	CoiBu	H	B		libera, triturato con Et ₂ O)	379 A) (MH+) B) 379; 361; 344; 277; 170	379 A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAU+379 (Gas, 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).			

98
P.C.
S.S.

8	OH	Me	CON(Et)Ph	H	B	>250 triturato acetone)	(·HCl, A) con (MH+)	442 B) 442; 424; 353; 321; 303; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAI+442 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃ , 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)	440 A) 440 (MH+); 305 B) 305; 288; 276; 260; 134	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAI+440 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃); 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)	(base libera, solid amorfo)	484 A) 484; (MH+) B) 484; 466; 399; 297; 170; 91	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAI+484 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃ , 338 K): 7.25-7.05(m, 9H); 4.64(d, 1H); 4.50-4.40(m, V/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)	454 A) 454; (MH+) B) 454; 425; 383; 319; 290; 283; 212; 192; 143; 91	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAI+454 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃ , 343 K): 7.30-7.05(m, 9H); 4.68(d, 1H); 4.55(d, 1H); V/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 A) 434 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillare 220 C B) ESI DAI+434 (Gas di collisione: Argon)	(CDCl ₃); 8.15(s br, 1H); 7.20(m, 1H); 1.08(t, 3H).

92

82

13	OMe	Me	CON(Et)CH ₂ Ph	H	B	triturato libera, con iPr ₂ O)	con (base A) triturato (MH+) B) 484; 452; 367; 335; 303	(MH+) B) 321; 303; 274; 2476; 168	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, 1H); 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, con iPr ₂ O)	(base A) triturato (MH+) B) 538; 520; 353; 335; 303	538 (MH+) B) 538; 520; 353; 335; 303	A) ESI POS; AQUA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C B) CID Offset= 70mV	(CDCI ₃): 8.49(s br, 1H); 7.22- MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C B) CID Offset= 70mV
15	OH	Me	CON(Et)CH ₂ PhmF	H	A	>250 triturato (Et ₂ O)	(·HCl, A) con (MH+) B) 488; 470; 393;	488 (MH+) B) 488; 470; 393;	A) ESI POS; AQUA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C	(CDCI ₃): 8.70(s br, 1H); 7.25- MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C

100
90

99

992

16	OH	Me	CON(Et)CH ₂ PhpBr	H	A	>250 triturato Et ₂ O/acetone 1/1))	(·HCl, A) con = B) 548; 353; 335; 321; 303	548 A) ESI POS; AQUA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ sonda 135 C	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).
										3.20(d, 1H); 3.10(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).

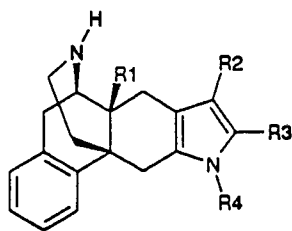


102

100

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula (I)



(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

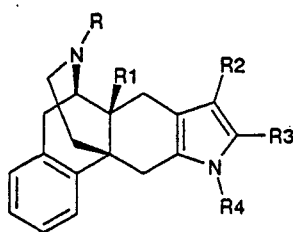
10/17

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.

104
102

Milano, 20 aprile 1999

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti • Bracco • Minoja S.r.l.

Banfi Paolo

09



1006
103 *[Signature]*

**MINISTRY OF INDUSTRY, TRADE AND HANDICRAFT
GENERAL DIRECTORATE OF INDUSTRIAL PRODUCTION
CENTRAL PATENT OFFICE**

ITL. 20,000 revenue stamps and seal of the
Ministry of Industry, Trade and Handicraft.
Central Patent Office.

**Certification of copy of documents relating to a patent application for industrial
invention N. MI99 A 00816**

It is hereby declared that the enclosed copy corresponds to the documents
as originally filed with the above mentioned patent application whose
data are as from the enclosed filing certificate

Rome, April 11, 2000

THE DIRECTOR OF THE DIVISION
THE FIRST MANAGER
(Ing. DI CARLO)
(signature)

WHITE, RED AND GREEN RIBBON
AND ORANGE SEAL OF THE MINI-
STRY OF INDUSTRY, TRADE AND
HANDICRAFT. CENTRAL PATENT OFFICE

TO THE MINISTRY OF INDUSTRY, TRADE AND
HANDICRAFT
CENTRAL PATENT OFFICE - ROME

Space to be covered with
stamp
FORM A

APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION,
FILING MISSING DOCUMENTS, ADVANCED A-
VAILABILITY TO THE PUBLIC

A. APPLICANT(S)

1) NAME	SmithKline Beecham S.p.A.	SP
RESIDING IN	Baranzate di Bollate (Milano)	CODE 03524320151
1) NAME	SmithKline Beecham PLC	
RESIDING IN	Brentford, Middlesex (Great Britain) (GB)	CODE

B. APPLICANT'S REPRESENTATIVE AT THE CENTRAL PATENT OFFICE

SURNAME, NAME: Bianchetti Giuseppe et al. FISCAL CODE:
NAME OF THE OFFICE: Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
STREET: Rossini N. 8 TOWN: MILAN ZIP CODE: 20122 PROV.: MI

C. ADDRESSEE'S ELECTIVE DOMICILE:

STREET: N. TOWN: ZIP CODE: PROV:

D. TITLE proposed class(sect/cl/scl):[C07D] Group/sub-group:[489/00]

“MORPHINOID DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
THEIR USE IN MEDICINE”

ADVANCED ACCESS TO THE PUBLIC: YES[] NO[X]

IF REQUEST: DATE / / RECORD N. []

E. NAMED INVENTORS:

surname, name	surname, name
1) Dondio Giulio	3) Raveglia Luca Francesco
2) Ronzoni Silvano	4) Clarke Stephen Edward

F. PRIORITY

COUNTRY	KIND OF	APPL.N.	FILING DATE	ENCL
OR ORGANIZATION	PRIORITY			Y/M

1)	/ /
2)	/ /

MISSING DOCUMENTS FILED: FILING DATE
DOCUMENT N.

1) / /

2)

//

G. AUTHORIZED COLLECTING CENTER FOR MICROORGANISMS CULTURE

H. SPECIAL NOTES:

ENCLOSED DOCUMENTS:

N. COPIES

DOC. 1)	[2]	[PROV]	N.PAGES [32] abstract and main drawing, description and claims (1 copy compulsory)
DOC. 2)	[]	[PROV]	N.SHEET [] drawing (1 copy compulsory if OF DRAWING cited in the description)
DOC. 3)	[0]	[]	power of attorney
DOC. 4)	[00]	[FOLLOWS]	designation of inventor
DOC. 5)	[00]	[FOLLOW]	priority documents with Italian translation
DOC. 6)	[00]	[FOLLOWS]	authorization or assignment act
DOC. 7)	[00]		full name of the applicant

MISSING DOCUMENTS FILED:

DATE RECORD N.

//

//

//

//

compare single priorities

///

8. Payment receipts, Total amount Lira **Five hundred sixty-five thousand=**
compulsory

FILLED IN ON 04/20/1999

SIGNATURE OF THE APPLICANT(S)

CONTINUES YES/NO NO

Banfi Paolo (signature) CERTIFIED COPY OF

THE PRESENT ACT IS REQUESTED YES/NO YES

PROVINCIAL OFFICE IND. TRADE HAND. OF MILAN

CODE [15]

FILING CERTIFICATE: APPLICATION NUMBER MI99A 000816 Reg.A

The year **NINETEEN NINETY-NINE**, this **TWENTIETH** day of the month of **APRIL** the above mentioned applicant(s) has(have) produced to me the undersigned the present application, consisting of N. [00] additional sheets for the granting of the overmentioned patent.

I. VARIOUS NOTES OF THE ATTESTING OFFICER

THE PETITIONER

SEAL OF THE OFFICE

THE ATTESTING OFFICER

Biglia Michele

Seal of the Ministry

CORTONESI MAURIZIO

of Industry, Commerce

and Handicraft - ITL. 20,000.- revenue stamps.

ITL. 20,000.- revenue stamps Seal of the Ministry of Industry, Commerce and Handicraft

109
10617

ABSTRACT OF THE INVENTION WITH MAIN DRAWING, DESCRIPTION AND CLAIMS

Application N. **MI98 A 000816**
Patent N.

Reg.A Filing date **04/20/1999**
Granting date / /

D. TITLE

**"MORPHINOID DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
THEIR USE IN MEDICINE"**

L. ABSTRACT

Heterocycle-condensed morphinoid derivatives of high metabolic stability for use as therapeutic agents and processes for their preparation.

M. DRAWING

118
107
Q

Description of the industrial invention of title:

“MORPHINOID DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN MEDICINE”

In the name of: 1. **SmithKline Beecham S.p.A.**

5 **2. SmithKline Beecham PLC**

seating in: Baranzate di Bollate (Milano); 2. Brentford, Middlesex
(Great Britain)

* * *

10 The present invention is concerned with novel compounds, in particular novel morphinoid compounds, processes for their preparation and their use in medicine.

15 The presence of three populations of opioid receptors (*mu*, *delta* and *kappa*) is now well established and documented and all three are reported to be present in the central and peripheral nervous system of many species including man (Lord J.A.H. et al., *Nature* 1977, 267, 495).

20 Activation of all three opioid receptor subtypes can lead to antinociception in animal models. In particular, studies with peptidic *delta* agonists have indicated that activation of the *delta* receptor produces antinociception in rodents, primates and can induce clinical analgesia in man (D. E. Moulin et al. *Pain*, 1985, 23, 213). Evidence exists that suggest a lesser propensity of *delta* agonists to cause the usual side-effects associated with *mu* and *kappa* activation (Galligan et al, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1984, 229, 641).

25 United States Patent Numbers 5,223,507 and US 5,225,417 (G. D. Searle & Co.) disclose bicycle-condensed morphinoid compounds which are said to be *delta* opioid agonists having therapeutic utility as analgesic agents.

11
108

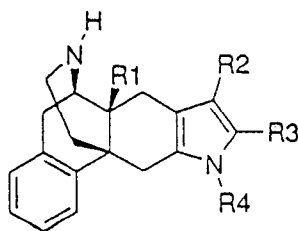
International Application Publication Number WO 94/07896 (Toray Ind. Inc.) discloses indole-condensed morphinoid compounds useful as immunosuppressants, anti-allergic and anti-inflammatory agents.

5 International Application Publication Number WO 97/25531 (SmithKline Beecham S.p.A.) disclose a novel class of substituted monoheterocycle-condensed morphinoid derivatives which are stated to be potent and selective *delta* opioid agonists and antagonists. They are stated to have potential therapeutic utility as *inter alia* analgesics.

10 It has now surprisingly been discovered that certain novel compounds, some of which fall within the generic scope of WO 97/25531 have no *delta* opioid antagonist activity but are potent and selective *delta* opioid agonists and may therefore have potential therapeutic utility as analgesics, in collagen disease, as anti-allergic and
15 anti-inflammatory agents, brain cell protectants, in gastritis, diarrhoea, cardiovascular and respiratory diseases, cough, mental illness, epilepsy, for the preservation of organs during transplant operations, and for the treatment of those pathological conditions which customarily can be treated with agonists of the *delta* opioid receptor. Most surprisingly,
20 these compounds possess especially superior metabolic stability and hence they are considered to be of particular use as therapeutic agents.

Accordingly, in a first aspect the present invention, provides a compound of formula (I)

25



(I)

112
109

or a solvate or salt thereof, wherein;

R₁ is hydrogen, hydroxy or methoxy;

R₂ is methyl;

R₃ is a group C(O)R₇, in which R₇ is *iso*-propyl, *iso*-butyl, ethoxy, *iso*-butoxy, or NR₈R₉, where R₈ and R₉ are each independently hydrogen, ethyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, phenyl, benzyl, o-pyridylmethyl, 2,6-dimethylpiperidyl, 2,5-dimethylpiperazyl, 2-(1-phenylbutyl), (4-fluorophenyl)methyl, (3-fluorophenyl)methyl, (4-bromophenyl)methyl, (4-trifluoromethylphenyl)methyl, or R₈ and R₉ together form a C₅ aromatic ring, which ring is fused at the 3 and 4 positions to a phenyl ring to form a 2-isoquinolinyl ring, and;

R₄ is hydrogen, or methyl.

According to a further aspect of the present invention, there is provided compounds of formula (I) wherein;

R₁ and R₂ are as hereinbefore defined;

R₃ is a group C(O)R₇, in which R₇ is *iso*-propyl, *iso*-butyl, ethoxy, *iso*-butoxy, or NR₈R₉, where R₈ and R₉, are each independently hydrogen, ethyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, phenyl, benzyl, o-pyridylmethyl, 2,6-dimethylpiperidyl, 2,5-dimethylpiperazyl, 2-(1-phenylbutyl), (4-fluorophenyl)methyl, (3-fluorophenyl)methyl, (4-bromophenyl)methyl, or (4-trifluoromethylphenyl)methyl, and

R₄ is hydrogen or methyl.

According to a further aspect of the present invention, there is provided compounds of formula (I) wherein;

R₁ is hydroxy and R₂ and R₃ are as hereinbefore defined;

R₇ is NR₈R₉ and R₈ and R₉ together form a C₆ aromatic ring, which ring is fused at the 3 and 4 positions to a phenyl ring to form a 2-isoquinolinyl ring, and

113
110

R₄ is hydrogen.

Preferably, R₁ is hydroxy, R₂ is methyl, R₃ is C(O)N(iPr)CH₂Ph, and R₄ is hydrogen.

The compounds of formula (I) or their salts or solvates are preferably in pharmaceutically acceptable or substantially pure form. By pharmaceutically acceptable form is meant, inter alia, of a pharmaceutically acceptable level of purity excluding normal pharmaceutical additives such as diluents and carriers, and including no material considered toxic at normal dosage levels.

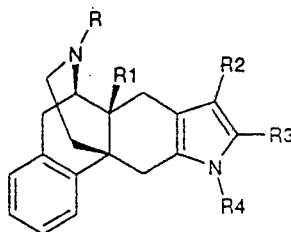
10 A substantially pure form will generally contain at least 50% (excluding normal pharmaceutical additives), preferably 75%, more preferably 90% and still more preferably 95% of the compound of formula (I) or its salt or solvate.

One preferred pharmaceutically acceptable form is the crystalline form, including such form in a pharmaceutical composition. In the case of salts and solvates the additional ionic and solvent moieties must also be non-toxic.

Examples of pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (I) include the acid addition salts with the conventional pharmaceutical acids, for example, maleic, hydrochloric, hydrobromic, 20 phosphoric, acetic, fumaric, salicylic, citric, lactic, mandelic, tartaric, succinic, benzoic, ascorbic and methanesulphonic.

The compounds of formula (I) may exist in more than one stereoisomeric form, and the invention extends to all such forms as well as to their mixtures thereof, including racemates.

25 WO 97/25331 discloses general processes for the synthesis of compounds of formula (I). Compounds of formula (I) may also be prepared from compounds of formula (II),



(II)

wherein;

5 R is an alkyl group, and;

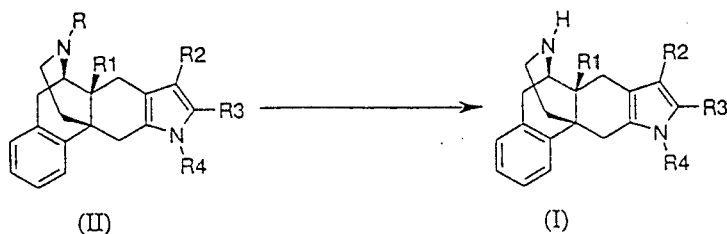
R₁, R₂, R₃, and R₄ are as hereinbefore defined.

Compounds of formula (II) are novel and form a further aspect of the invention.

Accordingly, the invention also provides for a process for the
10 preparation of compounds of formula (I) which process comprises dealkylation of the piperidyl nitrogen atom of a compound of formula (II) as generally described in Scheme 1.

Treatment of compounds of formula (II) with chloroformates such as vinyl chloroformate or 2,2,2-trichloroethyl chloroformate gives
15 the corresponding formates which in turn are transformed into compounds of formula (I) by treatment with boiling ethanol/concentrated hydrochloric acid or zinc/ammonium chloride in methanol at reflux. Alternatively, the piperidyl N-oxide analogues of compounds of formula (II) may be transformed into compounds of
20 formula (I) using an iron(II) ion-catalysed rearrangement process.

Scheme 1



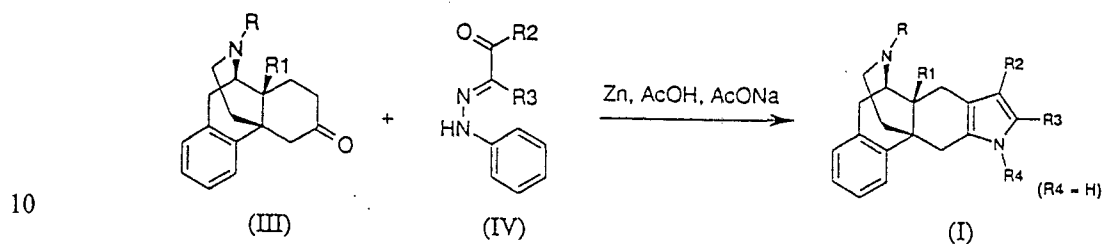
25

Compounds of formula (II) wherein R₄ is hydrogen may be obtained by reaction of ketones of formula (III), wherein R and R₁ are as hereinbefore defined, with hydrazones of formula (IV), wherein R₂

H5
1128

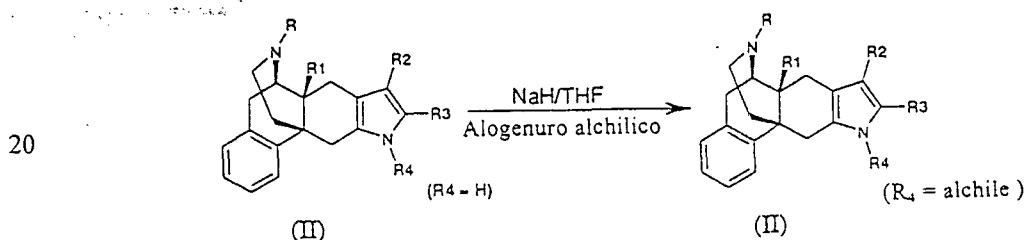
and R₃ are as hereinbefore defined, in the presence of zinc and sodium acetate in acetic acid (*Khimiya Geterot. Soed.* 342 (1972)) as described in Scheme 2. Ketones of formula (III) are known and are described in *Helv. Chim. Acta* 65 2394-2404(1982):

Scheme 2



Compounds of formula (II) wherein R₄ is alkyl may be obtained by N-alkylation of compounds of formula (I) wherein R₄ is hydrogen using a strong base such as sodium hydride in the presence of an appropriate alkylating agent such as an alkyl halide, for example methyl chloride, as described in Scheme 3:

Scheme 3



25 The compounds of formula (I) may be converted into their pharmaceutically acceptable salts by reaction with the appropriate organic or mineral acids.

Solvates of the compounds of formula (I) may be formed by crystallization or recrystallization from the appropriate solvent. For example, hydrates may be formed by crystallization or recrystallization

116
11340

from aqueous solutions, or solutions in organic solvents containing water.

Salts or solvates of the compounds of formula (I) which are not pharmaceutically acceptable may be useful as intermediates in the production of pharmaceutically acceptable salts or solvates. Accordingly such salts or solvates also form part of this invention.

Compounds of formula (I) acting as selective *delta* receptor ligands may be useful as analgesics, immunosuppressants to prevent rejection in organ transplant and skin graft, anti-allergic and anti-inflammatory agents, brain cell protectant, for the treatment of drug and alcohol abuse, to decrease gastric secretion, for the treatment of diarrhoea, cardiovascular and respiratory diseases, cough and respiratory depression, mental illness, epileptic seizures and other neurologic disorders (herein after referred to as 'Conditions'). In particular, the activity of the compounds of formula (I) as *delta* agonists in standard tests indicates that they are of potential therapeutic utility as analgesic agents for the amelioration or elimination of pain.

Compounds of the present invention are also useful in those diseases in which alteration or dysfunction of the opioidergic network is present or in some way evident in the pathological condition.

Compounds of formula (II) wherein R is methyl also possess *delta*-receptor activity and form a further aspect of the invention.

Accordingly the present invention also provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a

117
114

pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of the Conditions.

Such a medicament, and a composition of this invention, may be prepared by admixture of a compound of the invention with an appropriate carrier. It may contain a diluent, binder, filler, disintegrant, flavouring agent, colouring agent, lubricant or preservative in conventional manner.

These conventional excipients may be employed for example as in the preparation of compositions of known agents for treating the Conditions.

Preferably, a pharmaceutical composition of the invention is in unit dosage form and in a form adapted for use in the medical or veterinarial fields. For example, such preparations may be in a pack form accompanied by written or printed instructions for use as an agent in the treatment of the Conditions.

The suitable dosage range for the compounds of the invention depends on the compound to be employed and on the condition of the patient. It will also depend, inter alia, upon the relation of potency to absorbability and the frequency and route of administration.

The compound or composition of the invention may be formulated for administration by any route, and is preferably in unit dosage form or in a form that a human patient may administer to himself in a single dosage. Advantageously, the composition is suitable for oral, rectal, topical, parenteral, intravenous or intramuscular

H8
115

administration. Preparations may be designed to give slow release of the active ingredient.

Compositions may, for example, be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable
5 powders, or liquid preparations, for example solutions or suspensions, or suppositories.

The compositions, for example those suitable for oral administration, may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or
10 polyvinylpyrrolidone; fillers, for example lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tableting lubricants, for example magnesium stearate; disintegrants, for example starch, polyvinyl-pyrrolidone, sodium starch glycollate or microcrystalline cellulose; or pharmaceutically acceptable setting agents such as sodium
15 lauryl sulphate.

Solid compositions may be obtained by conventional methods of blending, filling, tableting or the like. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. When the
20 composition is in the form of a tablet, powder, or lozenge, any carrier suitable for formulating solid pharmaceutical compositions may be used, examples being magnesium stearate, starch, glucose, lactose, sucrose, rice flour and chalk.

Tablets may be coated according to methods well known in
25 normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating. The compositions may also be in the form of an ingestible capsule, for example of gelatin containing the compound, if desired with a carrier or other excipients.

119
116

Compositions for oral administration as liquids may be in the form of, for example, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid compositions may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel, hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; aqueous or non-aqueous vehicles, which include edible oils, for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, for example esters of glycerine, or propylene glycol, or ethyl alcohol, glycerine, water or normal saline; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid; and if desired conventional flavouring or colouring agents.

The compounds of this invention may also be administered by a non-oral route. In accordance with routine pharmaceutical procedure, the compositions may be formulated, for example for rectal administration as a suppository. They may also be formulated for presentation in an injectable form in an aqueous or non-aqueous solution, suspension or emulsion in a pharmaceutically acceptable liquid, e.g. sterile pyrogen-free water or a parenterally acceptable oil or a mixture of liquids. The liquid may contain bacteriostatic agents, anti-oxidants or other preservatives, buffers or solutes to render the solution isotonic with the blood, thickening agents, suspending agents or other pharmaceutically acceptable additives. Such forms will be presented in unit dose form such as ampoules or disposable injection devices or in multi-dose forms such as a bottle from which the

120
1178

appropriate dose may be withdrawn or a solid form or concentrate which can be used to prepare an injectable formulation.

The compounds of this invention may also be administered by inhalation, via the nasal or oral routes. Such administration can be carried out with a spray formulation comprising a compound of the invention and a suitable carrier, optionally suspended in, for example, a hydrocarbon propellant.

Preferred spray formulations comprise micronised compound particles in combination with a surfactant, solvent or a dispersing agent to prevent the sedimentation of suspended particles. Preferably, the compound particle size is from about 2 to 10 microns.

A further mode of administration of the compounds of the invention comprises transdermal delivery utilising a skin-patch formulation. A preferred formulation comprises a compound of the invention dispersed in a pressure sensitive adhesive which adheres to the skin, thereby permitting the compound to diffuse from the adhesive through the skin for delivery to the patient. For a constant rate of percutaneous absorption, pressure sensitive adhesives known in the art such as natural rubber or silicone can be used.

As mentioned above, the effective dose of compound depends on the particular compound employed, the condition of the patient and on the frequency and route of administration. A unit dose will generally contain from 20 to 1000 mg and preferably will contain from 30 to 500 mg, in particular 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, or 500 mg. The composition may be administered once or more times a day for example 2, 3 or 4 times daily, and the total daily dose for a 70 kg adult will normally be in the range 100 to 3000 mg. Alternatively the unit

121
11075

dose will contain from 2 to 20 mg of active ingredient and be administered in multiples, if desired, to give the preceding daily dose.

No unacceptable toxicological effects are expected with compounds of the invention when administered in accordance with the invention.

The present invention also provides a method for the treatment and/or prophylaxis of the Conditions in mammals, particularly humans, which comprises administering to the mammal in need of such treatment and/or prophylaxis an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Compounds of the present invention, when isotopically labelled, also have application in techniques such as positron emission tomography (PET). The present invention therefore also provides for the use of isotopically labelled compounds of formula (I) as imaging and diagnostic tools in PET.

Pharmacological Data

The activity of the compounds of the present invention as selective *delta* ligands is determined in radioligand binding assays using cloned human *delta*, *mu* and *kappa* opioid receptors stably expressed in cell lines as described below.

CHO cells were subjected to stable transfection with cDNA encoding the human *delta* and *mu* opioid receptors. Clones were grown in suspension culture in serum free media. Selection was performed by growth in the absence of nucleotides. Human *kappa* opioid receptors were stably expressed in HEK cells. Cells were grown in adhesion in E-MEM supplemented with 10% FBS and 2 mM L-glutamine, G418 was included for selection.

122
119
S

Membranes were prepared as previously described (*J. Med. Chem.* (1997), **40**, 3192). The binding of the preferential *delta* ligand [³H]-[D-Ala²,D-Leu⁵]-enkephalin (DADLE) was evaluated at its K_D concentration (0.7nM). The binding of the *mu* ligand [³H]-DAMGO (*Eur. J. Pharmacol.*, 1989, **166**, 213) and of the *kappa* ligand [³H]-U69593 (*Excerpta Medica*, 1990, 211) were carried out at 0.5 nM. Non specific binding was determined in the presence of 10 uM of naloxone. Binding data were expressed as percentage of inhibition and fitted the following equation: $f(x) = 100 \cdot X / (IC_{50} + X)$ where X is the cold drug concentration value.

The IC₅₀ values obtained were used to calculate the inhibitory constants (K_i) accordingly to the Cheng and Prusoff relation (*Biochem. Pharmacol.*, 1973, **22**, 3099).

The *delta* agonist/antagonist activity of the compounds of the present invention is determined in the cAMP bioassay in CHO cell lines stably expressing the human delta opioid receptor (h-DOR/CHO).

For the cAMP assay whole h-DOR/CHO cells were incubated with test compounds in Krebs-Ringer 200 mM, buffered with HEPES, containing (mM): NaCl (125), KCl (5), KH₂PO₄ (0.4), MgSO₄ (1.2), CaCl₂ (1.2), NaHCO₃(25), glucose (12) and IBMX (1). Cells were treated with forskolin 10 mM to stimulate cAMP synthesis.

The cAMP content was determined using a double antibody [¹²⁵I]-cAMP radioimmunoassay (Amersham RPA 509). The data were normalised to protein content.

The most potent compounds described in the present invention showed affinities for the *delta* receptor ranging from 0.5 to 200 nM with *delta* selectivity ranging from 20 to 1500 times in respect to the

123
120

other opioid receptor types. These compounds also displayed potent *delta* agonist properties in the cAMP inhibition bioassay.

Selective *delta* agonists (antagonised by the selective *delta* antagonist naltrindole) displayed IC₅₀ values ranging from 0.05 to 500 nM. For example, the compound of Example 2 showed an agonist activity in the inhibition of forskolin-stimulated cAMP in h-DOR/CHO cells (IC₅₀= 1.15 nM) completely antagonised by the selective *delta* antagonist naltrindole (100 nM).

The rat carrageenan plantar test (*Pain* 1988, 32, 77) and Seltzer test (*Pain* 1990, 43, 205) were adopted to evaluate the antinociceptive efficacy of the compounds of the present invention.

Table 1 shows the relative metabolic stability data for the Examples of the present invention and their N-methyl analogues. The metabolic stability of the compounds of the invention was determined in the following manner: the compounds were incubated (37 °C) at 0.5 uM over 30 minutes with microsomal protein (at a concentration of 0.5 mg/ml) and an NADPH regenerating system (cofactor); the incubation volume was made up to a total of 1 mL with 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4).

All of the incubation components, apart from cofactor, were pre-incubated for approximately 5 minutes then the reaction was started by the addition of cofactor solution. 50 uL samples were removed from the incubation at 3 minute intervals and placed into 200 uL of acetonitrile (containing an Internal Standard) to precipitate the microsomal protein and terminate the reaction.

All samples were analysed by LC/MS for parent compound and Internal Standard (I.S) and the results calculated as peak area ratios: compound/I.S.

124
121
5

The peak area ratios were plotted against time and intrinsic clearance values were calculated from the fitted exponential decay curve:

$$CL_{int} (\text{mL/min/g liver}) = (k \cdot V \cdot \text{microsomal yield}) / [\text{protein}]$$

5 where:

k = rate constant from the exponential decay curve

V = incubation volume (1 mL)

microsomal yield = standard microsomal protein yield from 1 g liver
(52.5 mg)

10 $[\text{protein}]$ = protein concentration in each incubation (0.5 mg/mL);

a solution containing 0.5 μM of the compound under study was incubated with 0.5 mg of liver microsomal protein over 30 min at 37°C.

Samples were taken, protein precipitated with acetonitrile and centrifuged prior HPLC-MS analysis.

125
1
202
1

Table 1

	<i>in vitro</i>		<i>in vivo</i>
	Clearance (human microsomes)	Clearance	Absolute bioavailability
	CL (ml/min/g liver)	CL (ml/min/kg)	F ipv (%)
Example 1	1.3		
N-Methyl analogue	5.7		
Example 3	0.8	27±2	60±7
N-Methyl analogue *	7.9	62±11	29±5
Example 4	3.3		
N-Methyl analogue	6.8		
Example 5	2.0		
N-Methyl analogue	3.3		
Example 6	<0.6		
N-Methyl analogue	6.0		
Example 7	<0.6		
N-Methyl analogue	1.6		
Example 8	5.9		
N-Methyl analogue	8.1		
Example 9	4.5		
N-Methyl analogue	21.0		
Example 10	5.2		
N-Methyl analogue	5.3		
Example 11	13.0		
N-Methyl analogue	32.0		

* Example 75 from WO 97/25531

126
123
80

It may be seen from Table 1 that the Examples of the present invention show lower clearance, i.e. superior metabolic stability than their N-methyl analogues. In addition, the clearance *in vivo* of Example 3 is lower than that of its N-methyl analogue. The absolute bioavailability of Example 3 is also superior to that of its N-methyl analogue, indicating a low first pass metabolism.

The following Examples illustrate the invention, but do not limit it in any way:

Examples

10 Example 1

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 2

15 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzyl-N-isopropyl)aminocarbonyl]-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro-[3,2-b]pyrrole

Example 3

20 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diethyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 4

25 [10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-isopropyl-N-benzyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 5

12724
S

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N-benzyl-N-ethyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 6

5 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)carbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 7

10 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-isobutylcarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 8

15 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-phenyl-N-ethyl)aminocarbonyl]-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 9

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-benzyl-N-isopropyl)aminocarbonyl-6,8-dimethyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

20 Example 10

[10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-ethyl-N-benzyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 11

25 [10R,4bS-(4b beta,9a beta)]-7-(N-ethyl-N-benzyl)aminocarbonyl-6,8-dimethyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-(6H)-10,4b-(iminoethano)phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 12

128
125

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-N-(cis-2,6-dimethyl)piperidinylcarbonyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 13

5 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-benzyl-N-isopropyl)aminocarbonyl]-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-methoxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 14

10 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(4-trifluoromethyl)phenylmethyl-N-isopropyl)aminocarbonyl]-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 15

15 [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(3-fluoro)phenylmethyl-N-isopropyl)aminocarbonyl]-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

Example 16

[10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-(4-bromo)phenylmethyl-N-isopropyl)aminocarbonyl]-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-8-methyl-10,4b-iminoethano)-phenanthro[3,2-b]pyrrole

20 Three synthetic methods were used to prepare compounds of formula (I) by dealkylation of compounds of formula (II).

Method A

25 **Synthesis of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropyl)aminocarbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethane)phenantro[3,2-b]pyrrole (Example 1)**

129
126 SK

A solution of 0.73 g (1.7 mmol) of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(N,N-diisopropyl)aminocarbonyl-8,14-dimethyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethane)phenantro[3,2-b]pyrrole in 20 mL of 1,2-dichloroethane is added at 0°C, in nitrogen atmosphere, to a solution consisting of 0.43 mL (5.0 mmol) of vinyl chloroformate and 0.546 g (2.5 mmol) of proton sponge in 15 mL of dichloroethane. When the addition is over, the mixture is refluxed for 6 h, then the solvent is removed under vacuum. The residue is suspended in water, taken to acid pH with 1N HCl and then extracted with Et₂O. The joined organic phases are dried on Na₂SO₄ and the solvent is removed under vacuum. The resulting product (0.6 g) is dissolved in 10 mL of EtOH containing 0.6 mL of 37% HCl and the mixture is refluxed for 3 h. Then the solvent is removed under vacuum and the residue taken up with water and extracted with Et₂O. The aqueous phase is made basic with 2N NaOH and extracted several times with CH₂Cl₂; the organic phases are pooled, dried on sodium sulphate and the solvent is evaporated under vacuum. The crude product is purified by flash chromatography by elution with a mixture of CH₂Cl₂/MeOH/conc.NH₄OH 79:15:1 respectively, yielding 0.21 g of an amorphous solid that cristallizes from acetone, obtaining 0.11 g of the desired product.

Method B

Synthesis of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzyl-N-isopropyl) aminocarbonyl]-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethane)phenantrene-[3,2-b]pyrrole hydrochloride (Example 2).

22.2 g of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-[(N-Benzyl-N-isopropyl) aminocarbonyl]-8,14-dimethyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-

130
127

9a-hydroxi-(6H)-10,4b-(iminoethane)phenantrene-[3,2-b]pyrrole
(0.046 mol) are dissolved in 480 ml of CHCl_3 , then 152 g (1.52 mol) of
 KHCO_3 and 63.3 ml (0.46 mol) of triethylchloroformiate are added.
The resulting mixture is refluxed for 4 hours, then cooled to room
5 temperature. The solid compound is filtered and the organic solvent is
removed under vacuum.

The resulting residue is dissolved in 600 ml of MeOH and 59 g
(1.10 mol) of NH_4Cl are then added.

The resulting mixture is taken to reflux and 60 g (0.92 mol) of
10 Zn are added portionwise. The resulting mixture is kept under reflux
for 3 h. After cooling, the solid compound is removed by filtration and
the organic solvent is removed under vacuum. The residue is
suspended in NH_4OH 15% and then extracted with AcOEt. The
organic phase is dried on Na_2SO_4 and the organic solvent is removed
15 under vacuum.

The crude product is purified by flash chromatography by
elution with concentrated $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ from 95:5:0.5 to
80:20:0.5, yielding 13 g (0.027 mol) of product. This is dissolved in
200 ml MeOH and cooled to 0°C , and taken to acid pH with 20%
20 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$. Then the organic solvent is removed under vacuum.

The residue is boiled with 100 ml of absolute EtOH for 1 h.
After cooling, the product is filtered, washed with absolute EtOH and
dried, yielding 9.1 (0.018 mol) g of the desired compound.

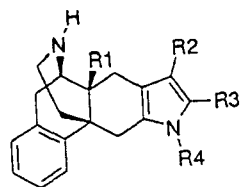
Method C

25 Synthesis of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-
tetrahydroisoquinolin-2-yl)carbonyl-8-methyl-4b,5,9,9a,10,11-
hexahydro-9a-hydroxy-(6H)-10,4b-(iminoethane)phenantro-[3,2-
b]pyrrole (Example 6).

131
128/07

0.435g of [10R,4bR-(4b beta,9a beta)]-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-yl)carbonyl-8,14-dimethyl-4b,5,9,9a,10,11-hexahydro-9a-hydroxy (6H)-10,4b-(iminoethane)phenantro-[3,2-b]pyrrole (0.93 mmol) are dissolved in 2 ml anhydrous dichloromethane. Then, in nitrogen atmosphere and at 5 °C, 0.21 g (0.97 mmol) of m-chloroperbenzoic acid are added portionwise in 30 min. The mixture is kept under stirring for further 30 min. at 5 °C. Then the mixture is left to recover at room temperature and left under stirring for further 120 minutes. The mixture is then washed with a 10% K₂CO₃ solution and extracted with dichloromethane. The organic phases are dried on Na₂SO₄ and the solvent is removed under vacuum to yield 0.37 g of the corresponding N-oxide. This is dissolved in 10 ml of dichloromethane and the resulting solution is added with 0.6 mL of a 1M solution of FeCl₂ in water, keeping the temperature at 0 °C for 60 min. The reaction mixture is taken to RT and kept under stirring for further 4 h, then the solvent is removed under vacuum. The resulting residue is suspended in Et₂O, 0.7 mL of ethylenediamine are added, followed by 10 ml of a 2.5 N NaOH. solution. The aqueous phases are extracted with Et₂O, the joined organic phases are dried on Na₂SO₄ and the solvent is removed under vacuum. The resulting residue is purified with flash chromatography by elution with concentrated CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH from 86:10:0.6 to 80:20:1 yielding 0.2 g of the desired product (46%). The product is then ground with boiling diisopropyl ether. The chemical formulas, the synthetic procedures, the chemico-physical and spectroscopic properties of each compounds of the Examples are reported in Table 2.

Table 2



AB LE 2Tt abl e 2	T R1	R R2	R R3	R4	R Sy nthesis method	MP (°C) (crystallization solvent)	m/z	m MS	NMR ppm
1	1 OH	O Me	CON(iPr) ₂	H	A H	155-160 (free base, acetone)	A) 422 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V B) 322 capillary 220 C B) ESI 304; 275 DAU+422 (Collision gas: 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	2 OH	O Me	CON(iPr)CH ₂ Ph	H	H B	>250 (-HCl, EtOH)	70 (MH+)	ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V capillary 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	1 H	O e	CON(Et) ₂	H	H B	>240 (free base, acetone)	A) 394 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH spray 4.5 kV skimmer: 60 V capillary 220 C B) 321; 303; 260; 170 B) ESI DAU+394 (Collision gas: 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	4 H	O Me	CON(iPr)CH ₂ Ph	H	H B	145-148 (free base, ground with Pr ₂ O)	A) 454 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH spray 4.5 kV skimmer: 60 V capillary 220 C B) 454; 305; 276; 134 B) ESI DAU+454 (Collision gas: Argon)	(CDCl ₃): 8.91(s br, 1H); 7.30-7.05(m, 9H); 4.58 and 4.50 (ABq, 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).
5	5 OH	O Me	CON(Et)CH ₂ Ph	H	H B	155-160 (free base, ground with Pr ₂ O/iPrOH = 9/1)	A) 456 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH spray 4.5 kV skimmer: 60 V capillary 220 C B) 353; 303; 276; 134 B) ESI DAU+456 (Collision gas: 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);

							335; 321; 303; 170	B) ESI DAU+456(Collision gas: Argon)	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	6 OH	O Me	M 2-isoquinoline	H	H C	>250 (free base, ground with acetone)	A) 454 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV Skimmer: 60 V B) 436; capillary 220 C 335; 321; 303; 170	(DMSO, 373 K): 10.05(s br, 1H); 8.15(s, 1H); 7.28-7.00(m, 8H); 4.63 and 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 and 2.31(ABq, 2H); 2.20(dt, 1H); 1.82(s, 3H); 1.15(d, 1H).
7	7 OH	O Me	M COiBu	H	H B	170-175 (free base, ground with Et ₂ O)	A) 379 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV Skimmer: 60 V B) 379; capillary 220 C 361; 344; 332; 277; 170	(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	8 OH	O e	M CON(Et)Ph		H B	>250 (free base, ground with acetone)	A) 442 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV Skimmer: 60 V	(CDCl ₃ , 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);

131
12/1/01

							B) 442; 424; 353; 321; 303; 170	capillary 220 C B) ESI DAU+442 (Collision gas:Argon)	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	9 H	h Me	M CON(Et)Ph		H B	108-112 (free base, ground with iPr ₂ O)	A) 440; 305; 288; 276; 260; 134	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillary 220 C B) ESI DAU+440 (Collision gas:Argon)	(CDCl ₃); 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	1 OH	O Me	CON(iPr)CH ₂ PH	Me	M B	(free base, amorphous solid)	A) 484; 466; 399; 297; 170	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V/ capillary 220 C B) ESI DAU+484 (Collision gas:Argon)	(CDCl ₃ , 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).

132

132

							91	gas:Argon)	
11	q H	H Me	CON(Et)CH ₂ Ph	Me	M B	110-112 (free base, ground with iPr ₂ O)	A) 454 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillary 220 C B) 454; 425; 383; 319; 290; 283; 212; 192; 143; 91	(CDCl ₃ , 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	l OH	O Me	M CO(cis-2,6-dimethylpiperidine)	H	H B	>240 (free base, ground with Et ₂ O)	A) 434 (MH+)	A) ESI POS; TSQ 700; MeOH/ spray 4.5 kV / skimmer: 60 V / capillary 220 C B) 321; 303; 274; 260; 2476; 168	(CDCl ₃): 8.15(s br, 1H); 7.20(m, 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)
13	l OMe	O Me	M CON(Et)CH ₂ Ph	H	H B	190-200 (free base, ground with iPr ₂ O)	A) 484 (MH+)	A) ESI POS; AQA; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V / probe 135 C	(CDCl ₃): 8.49(s br, 1H); 7.22-7.05(m, 9H); 4.59 and 4.50(ABq, 2H); 4.39(m, 1H); 3.70(m, 1H); 3.39(m, 2H); 3.16(s, 3H); 3.11(d, 1H); 2.91(d, 1H);

133

68

134

							B) 484; 452; 367; 335; 303	B) CID Offset= 70mV	3.85(dd, 1H); 2.65(dt, 1H); 2.60(d, 1H); 2.31(dt, 1H); 2.15(s br, 1H); 2.10(d, 1H); 1.92(s, 3H); 1.19(m, 1H); 1.19(d, 6H).
14	I OH	O Me	M hpCF ₃	CON(Et)CH ₂ P	H	H B	160-165 (free base, ground with iPr ₂ O)	A) 538 (MH+) 3 kV / skimmer: 20 V/ probe 135 C B) 538; 520; 353; 335; 303	A) ESI POS; AQA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ probe 135 C B) CID Offset= 70mV (CDCI ₃): 8.50(s br, 1H); 7.50(d, 2H); 7.38(d, 2H); 7.17-7.03(m, 4H); 4.69(d, 1H); 4.49(m, 1H); 4.45(d, 1H); 4.41(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.22(d, 1H); 3.12(d, 1H); 3.10(d, 1H); 2.77(d, 1H); 2.70(m, 2H); 2.40 and 2.31(ABq, 2H); 2.20-2.10(m, 1H); 1.95(s, 3H); 1.70(s br, 1H); 1.19(m, 1H); 1.19(d, 6H).
15	I OH	O Me	M hmF	CON(Et)CH ₂ P	H	H A	>250 (·HCl, ground with Et ₂ O)	A) 488 (MH+) 3 kV / skimmer: 20 V/ probe 135 C B) 488; 470; 393; 353; 335;	A) ESI POS; AQA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ probe 135 C B) CID Offset= 70mV (CDCI ₃): 8.70(s br, 1H); 7.25- 6.99(m, 7H); 6.85(dt, 1H); 4.59 and 4.48(ABq, 2H); 4.43(m, 1H); 4.41(s br, 1H); 3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.10(d, 1H); 3.01(d, 1H); 2.75(d, 1H); 2.68(m, 2H); 2.40 and 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).
16	I OH	O Me	M hpBr	CON(Et)CH ₂ P		H A	>250 (·HCl, ground with Et ₂ O/acetone = 1/1))	A) 548 (MH+) 3 kV / skimmer: 20 V/	A) ESI POS; AQA ; MeOH/ spray 3 kV / skimmer: 20 V/ (CDCI 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);

WH01403

--	--	--	--	--	--	--

135.

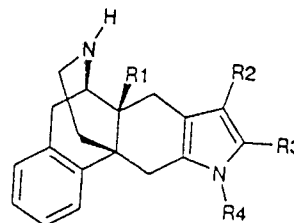
		probe 135 C	3.50(dd, 1H); 3.20(d, 1H); 3.11(d, 1H);
B) 548;	B) CID		3.09(d, 1H); 2.81(d, 1H); 2.69(m, 2H);
353; 335;	Offset= 70mV		2.41 and 2.31(ABq, 2H); 2.20-2.09(m,
321; 303			1H); 1.90(s, 3H); 1.70(s br, 1H); 1.20(m,
			1H); 1.19(d, 3H) 1.18(d,3H).

135


129
136 67

Claims

A compound of formula (I):



(I)

or a solvate or salt thereof, wherein;

R₁ is hydrogen, hydroxy, or methoxy;

R₂ is methyl;

10 R₃ is a group C(O)R₇, in which R₇ is *iso*-propyl, *iso*-butyl, ethoxy, *iso*-butoxy, or NR₈R₉, where R₈ and R₉, are each independently hydrogen, ethyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, phenyl, or benzyl, *o*-pyridylmethyl, 2,6-dimethylpiperidinyl, 2,5-dimethylpiperazinyl, 2-(1-phenylbutyl), (4-fluorophenyl)methyl, (3-fluorophenyl)methyl, (4-bromophenyl)methyl, (4-trifluoromethylphenyl)methyl, or R₈ and R₉ may together form a C₆ aromatic ring which ring is fused at the 3 and 4 positions to a phenyl ring, to form a 2-*iso*quinolinyl ring;

R₄ is hydrogen, or methyl.

2. A compound according to claim 1 for use as an active
20 therapeutic principle.

3. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier

4. Use of a compound according to claim 1 for the manufacture of a medicament for use as an analgesic, an
25 immunosuppressant to prevent rejection in organ transplant and skin graft, an anti-allergic agent, an anti-inflammatory agent, a brain cell protectant, an agent for treating drug and alcohol abuse, for use in gastritis, diarrhoea, cardiovascular and respiratory diseases, cough,

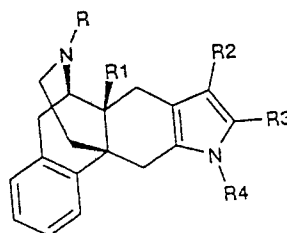
140
137

mental illness and epilepsy and diseases in which alteration or dysfunction of the opioidergic network is evident.

5 5. Use of isotopically labelled compounds of formula (I) as defined in claim 1 as imaging and diagnostic tools in positron emission tomography (PET).

6. A method for the treatment and/or prophylaxis in mammals, particularly humans, of the therapeutic conditions according to claim 4, which method comprises administering to the mammal in need of such treatment and/or prophylaxis an effective amount of a
10 compound according to claim 1.

7. A compound of formula (II)



15 wherein;

 R is an alkyl group, and;

 R₁, R₂, R₃, and R₄ are as defined in claim 1.

8. A process for the preparation of a compound of formula
20 (I) as defined in claim 1 which process comprises dealkylation of the piperidyl nitrogen atom of a compound of formula (II) as defined in claim 7.

 Milan, April 20, 1999

 The Mandatary

 (Banfi Paolo)

 of Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

141
138

I, Cecilia Bianchetti, of Via Goldoni 1 - 20129 Milano (ITALY), herewith declare that I well understand the Italian and the English languages, and the the foregoing is a full, true and faithful translation carried out by me on April 18, 2000 having title **"MORPHINOID DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN MEDICINE"** of the Italian patent application n. **MI 98 A 000816** filed on April 20, 1999.

Milan, April 18, 2000

SIGNATURE:

Cecilia Bianchetti

142
139

**MINISTERIO DE INDUSTRIA, COMERCIO Y ARTESANIA
DIRECCION GENERAL DE PRODUCCIÓN INDUSTRIAL
OFICINA DE PATENTES**

Impuesto de timbre por ITL. 20,000 y sello de
la Oficina de Patentes del Ministerio de
Industria, Comercio y Artesanía.

**Certificación de copia de los documentos relacionados con una solicitud de patente de
invención industrial N. MI99 A 00816**

Por la presente se declara que la copia adjunta corresponde a
los documentos tal como fueron radicados originalmente con
la solicitud de patente arriba mencionada cuyo contenido es
según se indica en el certificado de radiación adjunto.

Roma, 11 de abril de 2000.

**EL DIRECTOR DE LA DIVISION
PRIMER GERENTE
(Ing. DI CARLO)
(firma)**

**CINTA BLANCA, ROJA Y VERDE
Y SELLO NARANJA DE LA OFICINA
DE PATENTES DEL MINISTERIO DE
INDUSTRIA, COMERCIO Y ARTESANIAS**

**MINISTERIO DE INDUSTRIA, COMERCIO Y
ARTESANIAS DE LA OFICINA DE
PATENTES DE ROMA**

143
140
Espacio con el sello

FORMA A

SOLICITUD PARA LA INVENCIÓN INDUSTRIAL
RADICACIÓN DE DOCUMENTOS FALTANTES
DISPONIBILIDAD AL PUBLICO

A. SOLICITANTE(S)

1) NOMBRE	SmithKline Beecham S.p.A.	SP
RESIDENTE EN	Baranzate di Bollate (Milán)	CODIGO 03524320151
1) NOMBRE	SmithKline Beecham PLC	SP
RESIDENTE EN	Brentford, Middlesex (GB)	CODIGO

B. REPRESENTANTE DEL SOLICITANTE ANTE LA OFICINA DE MARCAS
APELLIDO, NOMBRE: Bianchetti Guiseppe y otros CODIGO TRIBUTARIO
NOMBRE DE LA OFICINA Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
CALLE: Rossini No. 8 CIUDAD: MILAN CODIGO: 20122 PROV: MILAN

C. DOMICILIO DEL DESTINATARIO:

CALLE	No.	CIUDAD	CODIGO	PROV
-------	-----	--------	--------	------

D. TITULO clase propuesta (sección/cl/scl): [C07D] Grupo/subgrupo: [489/00]

**"DERIVADOS MORFINOIDES, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO
EN MEDICINA"**

ACCESO ANTICIPADO AL PÚBLICO: SI [] NO [X]

SOLICITUD: FECHA /// anotación no. []

E. INVENTORES NOMBRADOS:

apellido, nombre	apellido, nombre
1) Dondio Giulio	3) Raveglia Luca Francesco
2) Ronzoni Silvano	4) Clarke Stephen Edward

F. PRIORIDAD

PAIS	CLASE DE	SOL. NO.	FECHA RADIC	DOC ADJUN
U ORGANIZACIÓN	PRIORIDAD			
1)			//	
2)			//	
DOCUMENTOS FALTANTES RADICADOS:			FECHA RADIC	
1)			//	
2)			//	

144/141 X

CENTRO RECOLECTOR AUTORIZADO PARA CULTIVO DE MICROORGANISMOS

ANOTACIONES ESPECIALES:

DOCUMENTOS ADJUNTOS:

	N. COPIAS		
DOC. 1)	[2]	[PROV]	N.PAG [32] resumen y dibujo, descripción y Reivindicaciones (1 copia obligatoria)
DOC. 2)	[]	[PROV]	N. PAG [] dibujo (1 copia obligatoria si así se Indica en la descripción).
DOC. 3)	[0]	[]	Poder
DOC. 4)	[00]	[SIGUE]	Designación del inventor
DOC. 5)	[00]	[SIGUE]	Documentos de prioridad con traducción a italiano
DOC. 6)	[00]	[SIGUE]	Acta de autorización o cesión
DOC. 7)	[00]		

DOCUMENTOS FALTANTES RADICADOS EN:

FECHA REGISTRO NO.

//

//

//

comparación de prioridades

///

8. Recibos de pago, cantidad total en liras: 560.000 = obligatorio

RADICADA EL 04/20/1999

FIRMA DEL(LOS) SOLICITANTE(S)

CONTINUA SI/NO NO

Banfi Paolo (firma)

SE SOLICITA COPIA CERTIFICADA DE LA PRESENTE ACTA SI/NO SI

OFICINA PROV. DE INDUSTRIA Y ARTESANIAS DE MILAN CODIGO [15]

CERTIFICADO DE RADICACION: NO. DE SOLICITUD MI99 A 000816 Reg. A

El día 20 de abril de 1999, el/los (solicitante(s)) me presentaron la presente solicitud compuesta por No. [00] hojas adicionales para la adjudicación de la patente arriba mencionada.

I. VARIAS ANOTACIONES DEL OFICIAL QUE DA TESTIMONIO

EL SOLICITANTE

SELLO DE CARGO

NOMBRE DEL OFICIAL

Biglia Michele

**Sello del Ministerio
de Industria, Comercio
y Artesanias.**

CORTONESI MAURIZIO

20.000 ITL – Sellos del Ministerio de Industria, Comercio y Artesania

145
142

RESUMEN DE LA INVENCION CON DIBUJO, DESCRIPCION Y REIVINDICACIONES

Solicitud No. **MI98 A 000816**
Patente No.

Reg.A Fecha de Radicación **K 04/20/1999**
Fecha de adjudicación

TITULO:

“DERIVADOS MORFINOIDES, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO EN MEDICINA”

L. RESUMEN

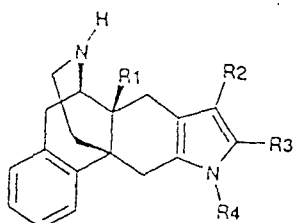
Derivados morfinoides condensados por heterociclo de alta estabilidad metabólica para uso como agentes terapéuticos y procesos para su preparación.

146
143

DERIVADOS MORFINOIDES, PROCESO PARA SU PREPARACION Y SU USO EN MEDICINA

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o un solvato o sal de lo mismo, en donde:

R₁ es hidrógeno, hidroxilo o metoxi,

R₂ es metil;

R₃ es un grupo C(O)R₇, en donde R₇ es *iso*-propil, *iso*-butil, etoxi, *iso*-butoxi o NR₈R₉, donde R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, etil, *iso*-propil, *iso*-butil, fenil o bencil, o-piridilmetil, 2,6-dimetilpiperidinil, 2,5-dimetilpiperazinil, 2-(1-fenilbutil), (4-fluorofenil)metil, (3-fluorofenil)metil, (4-bromofenil)metil, (4-trifluorofenil)metil, o R₈ y R₉ juntos pueden formar un anillo aromático el cual es fusionado en las posiciones 3 y 4 a un anillo de fenil para formar un anillo 2-*iso*quinolinil;

R₄ es hidrógeno o metil.

147
144

2. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso como principio terapéutico activo.

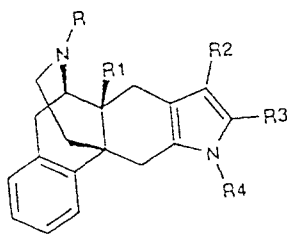
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para uso como un analgésico, un inmunosupresor para evitar el rechazo en transplante de órganos e injertos de piel, un agente antialérgico, un agente anti inflamatorio, un protector de la células cerebrales, un agente para el tratamiento de abuso de drogas y alcohol para uso en gastritis, diarrea, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, tos, enfermedades mentales y epilepsia y enfermedades en las cuales es evidente alteración o disfunción de la red opioide.

5. El uso de compuestos de la fórmula (I) marcados isotópicamente tal como se define en la reivindicación 1, como herramientas de imágenes y diagnóstico en tomografía de emisión de positrones (TEP).

6. Un método para el tratamiento y/o profilaxis en mamíferos, especialmente seres humanos, de las condiciones terapéuticas según la reivindicación 4, cuyo método consiste en administrar al mamífero que requiera tal tratamiento y/o profilaxis, una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

7. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

148/145
25

en donde:

R es un grupo alquil; y

R₁, R₂, R₃ y R₄ son según se define en la reivindicación 1;

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, cuyo proceso consiste en la dealquilación del átomo de nitrógeno de piperidil de un compuesto de la fórmula (II) según se define en la reivindicación 7.