

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 393 320**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **10193857 .9**

(96) Fecha de presentación: **06.12.2010**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2338889**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2011**

(54) Título: **Compuestos diazacíclicos que presentan afinidad para receptores de opioides**

(30) Prioridad:

18.12.2009 IT MI20092222

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

20.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

20.12.2012

(73) Titular/es:

NEUROSCIENZE PHARMANESS S.C. A R.L.
(100.0%)
Loc. Piscinamanna Edificio 5
09010 Pula (CA), IT

(72) Inventor/es:

LAZZARI, PAOLO;
LORIGA, GIOVANNI;
RUIU, STEFANIA;
MURINEDDU, GABRIELE;
PANI, LUCA y
PINNA, GERARD AIME

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 393 320 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos diazacíclicos que presentan afinidad para receptores de opioides.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden como principios activos, compuestos diazapolicíclicos que presentan afinidad para receptores opioidérgicos, los solvatos correspondientes y las sales farmacéuticamente aceptables.

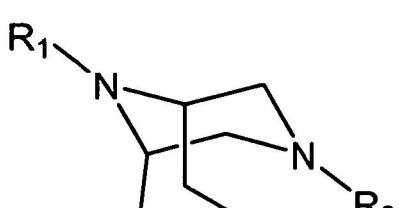
10 Más concretamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en las que los principios activos presentan elevadas afinidad y selectividad para los receptores opioidérgicos delta (δ). Preferentemente, los compuestos diazapolicíclicos son compuestos diazabíclicos o compuestos diazatricíclicos.

15 Todavía más concretamente, la presente invención se refiere a compuestos diazabíclicos heptano, octano, nonano o decano y a compuestos diazatricíclicos decano.

15 Se conocen por lo menos tres subreceptores del sistema de receptores de opioides: los receptores opioidérgicos mu (P), delta (δ) y kappa (κ). También se ha informado de la presencia de receptores opioides épsilon (s) (K.J. Chang *et al.*, Molecular Pharmacology 26:484-488, 1984). Respecto a los receptores de opioides delta, se ha descrito la presencia de dos subreceptores diferentes, δ_1 y δ_2 (D.F. Pacheco *et al.*, Life Sciences 78:54-60, 2005).

20 Los compuestos diazabíclicos y diazatricíclicos que presentan afinidad para los receptores opioidérgicos son conocidos de la técnica.

25 En la solicitud de patente US nº 2003/195.217, se describen compuestos 3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonano, que presentan la fórmula (A1):



(A1)

en la que R₁ y R₂, diferentes entre sí, son un acilo C₂-C₈ o un grupo de fórmula (A1a) o de fórmula (A1b):

30 -CH₂-CH=C (B) R_a (A1a)
-CH₂-CH₂-CH (B) R_a (A1b)

en las que:

35 B se refiere a:

35 arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con los grupos G1 siguientes: grupo alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃, halógeno, CONHR_b, COOH, ciano, nitro, cicloalquilo C₅-C₇ o un heterociclo aromático con 5 ó 6 átomos, opcionalmente benzocondensado, que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el heterociclo opcionalmente sustituido con grupos G1 definidos anteriormente en la 40 presente memoria,

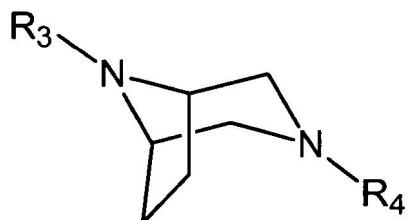
R_a se refiere a hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₇ o fenilo, opcionalmente sustituido con grupos G1.

45 Los compuestos de fórmula (A1) presentan una actividad analgésica central mediada por los receptores opioidérgicos comparable a la inducida por la morfina, aunque con la ventaja de presentar menos efectos secundarios.

50 El artículo de G.A. Pinna *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry 10:1929-1937, 2002, también se refiere a los compuestos de fórmula (A1), y en el mismo se hace referencia al efecto de diversos sustituyentes de la estructura bíclica sobre la afinidad hacia los receptores opioidérgicos. En dicho artículo se demuestra que tanto los compuestos de los ejemplos de la solicitud de patente US nº 2003/195.217 como los descritos por G.A. Pinna *et al.* muestran una afinidad elevada o buena para los receptores μ y una afinidad pobre o nula para los receptores δ .

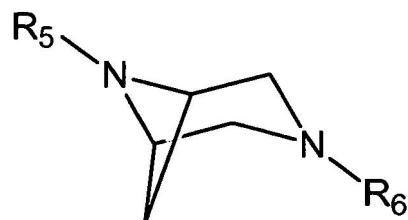
55 La patente US nº 5.672.601 describe compuestos 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano y las formas de dosificación farmacéutica correspondientes que presentan una actividad analgésica central mediada por los receptores

opioidérgicos μ . Se demuestra que los compuestos son selectivos para los receptores μ , con una afinidad similar a la de la morfina. Los compuestos presentan la fórmula (A2):



(A2)

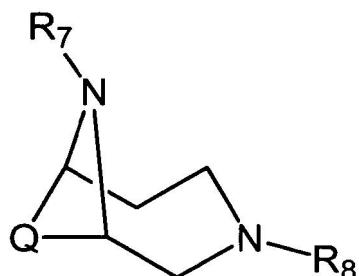
- 5 en la que R_3 y R_4 , diferentes entre sí, son un acilo C_2-C_8 o un grupo de fórmula $-CH_2-A-D$, en la que:
 A es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, o $-CH_2-C(O)-$,
 D se selecciona de entre los grupos siguientes:
- 10 arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con los grupos G2 siguientes: $CONHR_3$, $COOH$, ciano, nitro, $NHCOR_3$, heterociclo aromático o un grupo alicílico con un anillo de 5 ó 6 átomos, opcionalmente benzocondensado, que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, azufre, estando dichos heterociclos opcionalmente sustituidos con grupos G2.
- 15 La solicitud de patente WO nº 2005/108.402 se refiere a los derivados 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano de fórmula (A3):



(A3)

- 20 en la que R_5 y R_6 , diferentes entre sí, son un acilo C_2-C_8 o un grupo seleccionado de entre las fórmulas (A3a), (A3b) y (A3c) siguientes:
 - $CH_2-CH=C(B_1)R_c$ (A3a)
 - $CH_2-CH_2-CH(B_1)R_c$ (A3b)
 25 - $CH_2-CH_2-C(O)B_1$ (A3c)
 en las que:
 30 B_1 se selecciona de entre los grupos siguientes:
 arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con los grupos G3 siguientes: alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_3 , halógeno, $COOH$, ciano, nitro y $CONHR_d$, en el que R_d es un grupo alquilo C_1-C_4 , grupo cicloalquilo C_5-C_7 ,
- 35 un heterociclo aromático que presenta un anillo con 5 ó 6 átomos, opcionalmente benzocondensado, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, sustituyendo opcionalmente dicho heterociclo con grupos G3; R_c se refiere a hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_7 o fenilo, opcionalmente sustituido con grupos G3 tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.
- 40 Los compuestos muestran actividad analgésica central mediada por los receptores de opioides μ .

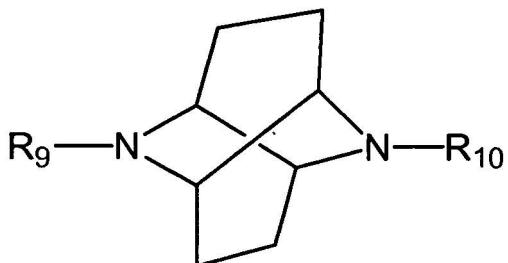
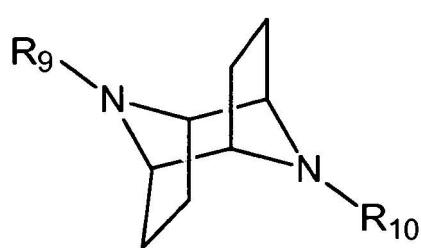
En la patente US nº 7.358.243 se describe otra clase de compuestos diazabicíclicos que presenta afinidad hacia los receptores opioidérgicos. En particular, esta clase de compuestos está formada de diazabiciclo nonanos y decanos, caracterizados por la alta afinidad para los receptores μ y que presentan la fórmula general (A4):



en la que Q es -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂- y uno de entre R₇ y R₈ es -CH₂-CH₂-CH₂-R_e o -CH₂-CH=CH-R_e o -CH₂-C≡C-R_e, en los que R_e es arilo o heteroarilo y el otro de entre R₇ y R₈ es -C(O)R_f, en el que R_f es alquilo o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo.

5

La patente US nº 6.127.362 da a conocer compuestos 9,10-diazatriciclo-[4,4,1,1^{2,5}]-decano y compuestos 2,7-diazatriciclo[4,4,0,0^{3,8}]decano que presentan actividad analgésica, de fórmula (A5) o (A6):



10 en la que R₉ y R₁₀ son ambos hidrógenos, o son diferentes entre sí y se seleccionan de entre:

hidrógeno, alquilo C₁-C₈, acilo C₂-C₁₀,
un grupo Ar seleccionado de entre:

15- fenilo opcionalmente sustituido,

- naftilo opcionalmente sustituido,

- grupo heterocíclico que presenta 5 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, opcionalmente el grupo heterocíclico está benzocondensado y se sustituye opcionalmente en el anillo benceno,

20

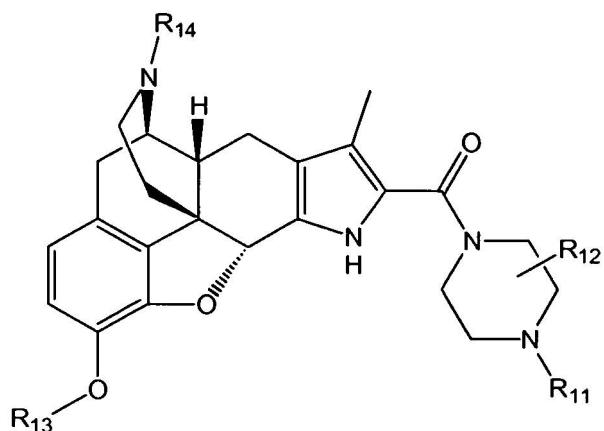
un grupo de fórmula -CH₂-CH=CH-Ar, en la que Ar es tal como se ha definido anteriormente.

La actividad analgésica de los compuestos de fórmula (A5) o (A6) se encuentra mediada por los receptores de opioide μ , ya que resulta de los valores de afinidad y selectividad de los compuestos indicados en los artículos de G.A. Pinna *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:4015-4026, 2003, y de P. Vianello *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 43:2115-2123, 2000.

Los compuestos que presentan afinidad y selectividad para los receptores opioidérgicos δ que presentan una estructura no peptídica son conocidos de la técnica.

30

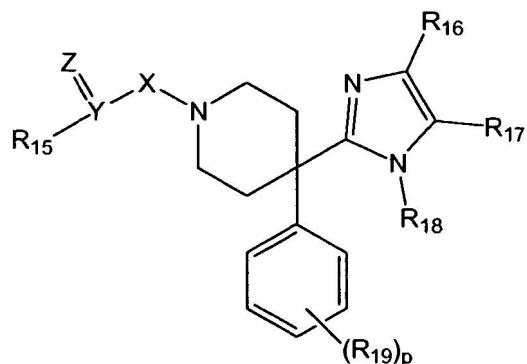
Los derivados de morfina selectivos para los receptores de opioide δ se describen en la solicitud de patente WO nº 02/30.935 y presentan la fórmula (A7):



(A7)

en la que R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ presentan los diversos significados informados en la solicitud de patente.

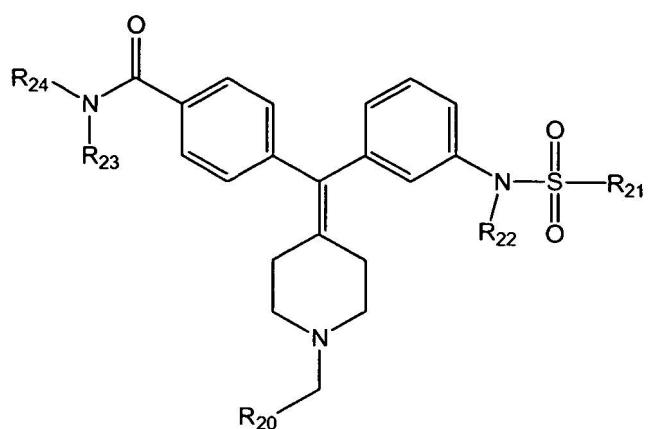
5 Los compuestos agonistas selectivos para los receptores de opioide δ se describen en la solicitud de patente US nº 2008/0096.925, y presentan la fórmula siguiente (A8):



(A8)

en la que R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₉, X, Y, Z y p presentan los diversos significados informados en la misma.

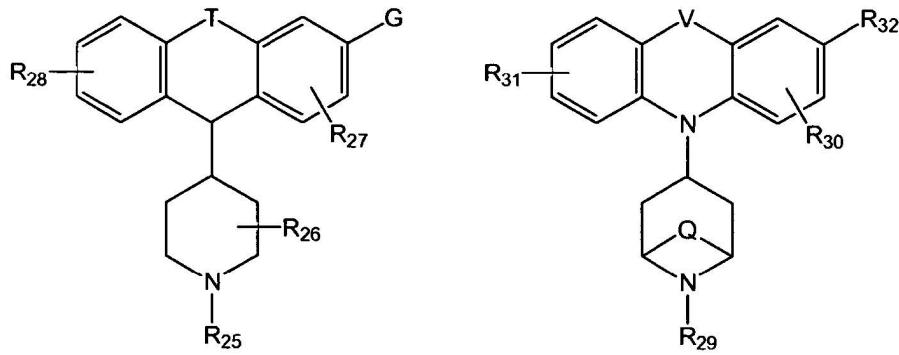
10 Los ligandos de los receptores de opioide δ se describen en la solicitud de patente US nº 2006/0148.850, presentando la fórmula (A9):



(A9)

en la que R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ presentan los diversos significados informados en la misma.

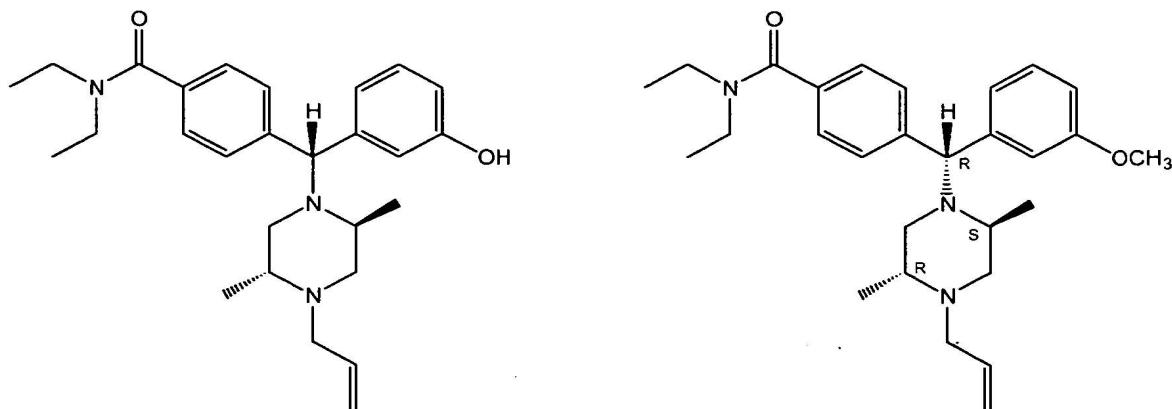
Las solicitudes de patente US nº 2006/0135.522 y US nº 2006/0135.763 dan a conocer compuestos que modulan los receptores de opioide δ que presentan las fórmulas (A10) y (A11), respectivamente:



5

en la que R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, T, G, V y Q presentan los diversos significados informados en dichas solicitudes de patente.

- 10 Otros compuestos conocidos con afinidad y selectividad para los receptores de opioide δ son los derivados BW373U86 y SNC80 indicados, respectivamente, en K.J. Chang *et al.*, J.P.E.T. 267:852-857, 1993, y en S.N. Calderon *et al.*, J. Med. Chem. 37:2125-2128, 1994. Las estructuras de los dos compuestos son:



- 15 Las patentes y solicitudes de patente anteriormente indicadas que describen los compuestos diazabicíclicos y diazatricíclicos con afinidad para los receptores opioidérgicos dan a conocer la utilización de dichos compuestos para el tratamiento del dolor.

- 20 La patente US anteriormente indicada nº 7.358.243 indica que los compuestos opioidérgicos, aparte de la utilización para el tratamiento de diferentes tipos de dolor (dolor postquirúrgico, dolor crónico tal como el dolor neuropático), pueden utilizarse para el tratamiento terapéutico de otras enfermedades y trastornos, tales como la dermatitis alérgica, las disfunciones sexuales, el alcoholismo, la náusea, el vómito, la depresión, el tabaquismo, la obesidad y los trastornos relacionados con la ingesta de alimentos, la utilización de sustancias de abuso (por ejemplo la heroína y la cocaína), las lesiones medulares, los traumatismos cerebrales, el shock, el ictus y los trastornos gastrointestinales. Eur. J. Pharmacol. 296:199-207, 1996, informa de la actividad antiproliferativa de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos en una línea celular humana de cáncer de mama. Por lo tanto, el artículo informa de la actividad antitumoral de dichos compuestos agonistas. En los artículos siguientes: Veterinary Ophthalmology 6(1):73-76, 2003; Exp. Eye Res. 84(1):185-190, enero de 2007; British Journal of Anaesthesia 81:606-607, 1998, se muestra la capacidad de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos de reducir la presión intraocular y, de esta manera, la utilización de dichos compuestos para patologías oculares tales como el glaucoma. En el artículo publicado en Neuropeptides 33(5):360-368, 1999, se informa del efecto de los compuestos que modulan los receptores opioidérgicos sobre la ingesta de alimentos, en particular se indica que los agonistas y antagonistas de los receptores opioidérgicos son capaces de incrementar o reducir, respectivamente, la ingesta de

alimentos.

La solicitud de patente WO nº 06/113.468 describe la utilización de compuestos que modulan los receptores opioidérgicos para el tratamiento de la artritis, la soriasis, el asma, los trastornos cardíacos, las disfunciones sexuales, el dolor, la incontinencia y los trastornos del tracto urogenital.

La solicitud de patente US nº 2005/203.123 se refiere a compuestos antagonistas de los receptores opioidérgicos y a la utilización para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales, el dolor, la obesidad, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson y los trastornos relacionados. La utilización de compuestos opioidérgicos para el tratamiento de la diabetes y la ateroesclerosis se describe en las solicitudes de patente WO nº 05/092.836 y nº 05/066.164.

La solicitud de patente WO nº 04/089.372 describe la utilización de compuestos que modulan los receptores opioidérgicos para el tratamiento o la prevención de los trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad y la depresión. Los efectos antidepresivos y relajantes del compuesto (+)-4-[(aR)-a-((2S,5R)-4-alil-2,5-dimetil-1-piperazinil)-3-metoxi-bencil]-N,N-diethylbenzamida, denominado SNC80, agonista selectivo de los receptores opioidérgicos δ, se informan en *Journal of Pharmacological Sciences* 95:374-380, 2004.

La solicitud de patente WO nº 04/060.321 se refiere a composiciones terapéuticas que comprenden agonistas de los receptores opioidérgicos que presentan efectos cardioprotectores.

Las solicitudes de patente WO nº 02/42.309 y nº 01/46.198 describen que los compuestos opioidérgicos pueden utilizarse también como inmunoestimulantes o inmunosupresores.

La patente US nº 5.780.589 informa de la actividad de los ligandos de los receptores opioides en la analgesia, en la modificación de la secreción de hormonas peptídicas, en la modulación de la temperatura corporal, en la depresión respiratoria, en las funciones gastrointestinales y en la actividad del sistema inmunológico. La patente describe además la utilización de opioides en el tratamiento terapéutico de las patologías siguientes: abuso de alcohol u opiáceos, enfermedades neurológicas, trastornos hormonales, trastornos en la liberación de los neurotransmisores, trastornos neurológicos, disfunciones del sistema inmunológico, rechazo del trasplante, dolor, shock y lesiones cerebrales. Dicha patente describe además una nueva clase de compuestos selectivos para los receptores de opioides δ que presentan una estructura peptídica formada de dipéptidos, tripéptidos y péptidos cíclicos que contienen 2',6'-dimetil-L-tirosina (Dmt) y ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-3-carboxílico (Tic).

La solicitud de patente US nº 2003/0186.872 describe la utilización de compuestos agonistas de los receptores de opioides δ para el tratamiento de disfunciones sexuales y en particular para el tratamiento de la eyaculación precoz en el hombre.

C.J. Kotzer et al., J.P.E.T. 292:803-809, 2000, describe las propiedades antitusivas de los agonistas de opioides δ. En particular, el agonista de los opioides δ estudiado en dicha referencia es el compuesto denominado SB 227122 (página 804).

La utilización terapéutica de los compuestos que presentan afinidad para los receptores de opioide μ, bien conocida de la técnica anterior, puede implicar efectos no deseados tales como estreñimiento, depresión respiratoria, alteraciones de la movilidad, náusea, vómitos, sedación, tolerancia y dependencia. Es conocido además que la entidad de dichos efectos secundarios es menor o incluso resulta anulada en el caso de que se utilicen compuestos que presentan afinidad y selectividad para los receptores de opioide δ (G. Dondio et al., J. Med. Chem. 40:3192-3198, 1997). Los estudios recientes apuntan al papel de los receptores de opioide δ en la modulación de los receptores de opioide μ (R. Rozenfeld et al., The Scientific World Journal 7(S2):64-73, 2007; I.Gomes et al., PNAS 101:5135-5139, 2004). Los ligandos de los receptores de opioide δ son capaces de modular el efecto analgésico de los agonistas opioidérgicos que actúan principalmente a través de los receptores de opioide μ, tales como la morfina, aunque reduciendo los efectos de los mismos de dependencia y tolerancia farmacológicas (E.E. Abdelhamid et al., J.P.E.T. 258:299-303, 1991).

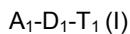
Se percibe la necesidad de disponer de compuestos que presenten afinidad para el sistema de receptores de opioide que presentan la combinación siguiente de propiedades:

- elevadas afinidad y selectividad para los receptores de opioide δ,
- menores efectos secundarios con respecto a los compuestos que presentan afinidad y selectividad para los receptores de opioide μ,
- menores efectos secundarios con respecto a la morfina,
- efectivo en la reducción de los efectos secundarios de compuestos seleccionados de entre los agonistas de los receptores de opioides μ y/o la morfina, sin modificar sustancialmente los efectos terapéuticos de dichos compuestos, preferentemente mediante el incremento y/o la prolongación de los efectos terapéuticos de los compuestos.

El solicitante inesperadamente ha encontrado una nueva clase de compuestos que presentan afinidad y selectividad

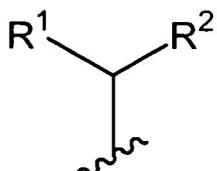
para los receptores de opioide, y composiciones farmacéuticas correspondientes, que resuelven el problema técnico indicado anteriormente.

5 Un objeto de la presente invención son los compuestos diazapolicílicos que presentan afinidad para los receptores opioidérgicos, preferentemente para los receptores opioidérgicos δ con actividad central y/o periférica, que presentan la fórmula:



10 en las que:

- A_1 es un grupo de fórmula (II):



(II)

15 en la que:

R^1 es fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo seleccionado de entre $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)NHR'$ o $C(O)NR^3R^4$, en el que:

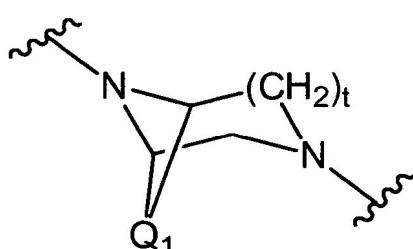
20 R' se selecciona de entre H, alquilo, alquenilo, alquiltio y de los grupos opcionalmente sustituidos siguientes: cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo,

25 R^3 y R^4 , iguales o diferentes entre sí, presentan los mismos significados que R' excluyendo H, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

30 R^2 es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con grupos G4, siendo dichos grupos iguales o diferentes entre sí y seleccionados de entre: halógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, bencilo, heteroarilo, alquenilo, alquiltio, ciano, SO_2NH_2 , isotiocianato, OR^5 , NO_2 , NHR^5 o NR^6R^7 , en los que:

35 R^5 presenta los mismos significados que R' , R^6 y R^7 presentan los mismos significados que R^3 y R^4 ,

- D_1 es un grupo seleccionado de entre las fórmulas (D1), (D2) y (D3) siguientes:

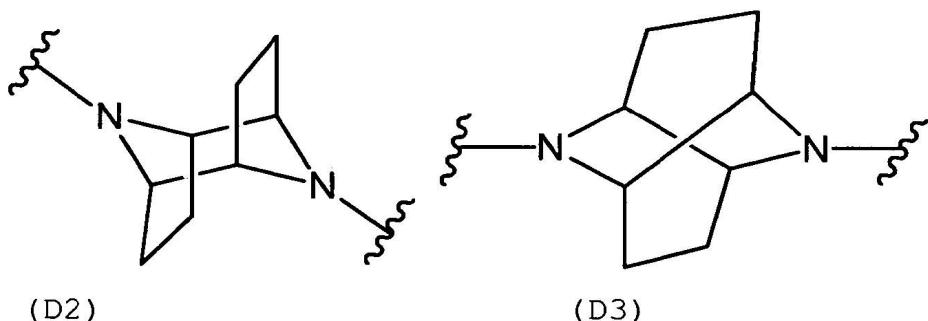


(D1)

en las que t es un número entero igual a 1 ó 2,

en el caso de que t=1, Q_1 se selecciona de entre $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$,

40 en el caso de que t=2, Q_1 se selecciona de entre $-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$,



- T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo y de los grupos opcionalmente sustituidos siguientes: cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.

5 Los compuestos de la invención pueden encontrarse en forma de los isómeros correspondientes (isómeros geométricos, por ejemplo cis-trans, o estereoisómeros) o mezclas de los mismos; además, por lo menos un átomo de los compuestos de fórmula (I) puede encontrarse en una forma isotópica diferente, para el marcaje radioactivo.

10 En R¹, uno o más átomos de hidrógeno del anillo aromático pueden sustituirse opcionalmente con los grupos G4 anteriormente indicados, iguales o diferentes entre sí.

15 En el caso de que R¹, R³ o R⁴ presenten el significado de grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; uno o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos G4 sustituyentes, iguales o diferentes entre sí.

20 En el caso de que R² es fenilo sustituido con grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, uno o más átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre los sustituyentes G4.

25 En el caso de que T₁ presenta el significado de grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, uno o más átomos de hidrógeno del anillo de dichos grupos se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre los sustituyentes G4.

30 A menos que se indique lo contrario, resultan aplicables las definiciones siguientes en toda la presente descripción.

35 El término "halógeno" se refiere a un átomo seleccionado de entre flúor, cloro, bromo o yodo.

40 El término "alquilo" se refiere a cadena alifática saturada C₁-C₂₀, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre halógeno y OH.

45 El término "alquenilo" se refiere a una cadena alifática monosaturada o poliinsaturada C₂-C₂₀, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, preferentemente monoinsaturada, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre halógeno y OH.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico alifático de entre 3 y 10 átomos de carbono, preferentemente de entre 4 y 8 átomos de carbono, o un grupo policíclico de anillos que comprende entre 7 y 19 átomos de carbono.

55 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen con heteroátomos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre S, O y N; en el caso de que el anillo sea monocíclico, preferentemente no hay más de 2 heteroátomos.

60 El término "alquilitio" se refiere a un sustituyente -S-R⁸, en el que R⁸ se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, alquenilo o heterocicloalquilo.

65 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático C₅-C₆, o una estructura policíclica de anillos C₇-C₁₉ en la que por lo menos uno de los anillos es aromático, en el que por lo menos un átomo de dicho anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de entre S, O y N.

70 El término alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo C₂-C₂₀ monoinsaturada o poliinsaturada, preferentemente

- monoinsaturada, en la que la insaturación es un triple enlace, siendo dicha cadena lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, en la que uno o más átomos de hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos OH, preferentemente la cadena es una cadena hidrocarburo C₂-C₁₂.
- 5 El término "arilo" se refiere a un radical monocíclico aromático o un radical policíclico aromático condensado, que presenta entre 6 y 20 átomos de carbono.
- El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un arilo tal como se ha definido anteriormente. A título de ejemplo de arilalquilo puede mencionarse bencilo.
- 10 El término "heteroarilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.
- 15 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.
- El término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.
- 20 El término "alquileno" se refiere a una cadena alifática bivalente C₁-C₂₀, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, que presenta en cada extremo una valencia libre, en la que uno o más átomos de hidrógeno de la cadena pueden sustituirse opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos OH. Preferentemente la cadena alifática bivalente es C₁-C₈, por ejemplo seleccionada de entre los grupos siguientes: vinilo, alilo, propen-1-il, propen-2-il, but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, but-1-en-3-il, but-1-en-4-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, 2-metil-propén-1-il, 2-metil-propen-3-il.
- 25 El término alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarburo C₂-C₂₀ bivalente monoinsaturada o poliinsaturada, en la que la insaturación es un doble enlace, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, que presenta en cada extremo una valencia libre, en la que uno o más átomos de hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos OH, preferentemente la cadena hidrocarburo bivalente es C₂-C₈.
- 30 El término alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarburo C₂-C₂₀ bivalente monoinsaturada o poliinsaturada, en la que la insaturación es un triple enlace, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, que presenta en cada extremo una valencia libre, en la que uno o más átomos de hidrógeno puede sustituirse opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos OH, preferentemente la cadena hidrocarburo bivalente es C₂-C₈.
- 35 El término "heteroalquileno" se refiere a un grupo que presenta los significados siguientes: -Ra- O- CO- Ya-, -Ra-S-Ya-, -Ra- N (Rb)-Ya-, -Ra- CO- Ya-, -Ra-O-CO-Ya-, -Ra-CO-O-Ya-, -Ra-CO-N(R'b)-Ya-, -Ra-N(R'b)-CO-Ya-, -Ra-O-CO-N(R'b)-Ya-, -Ra-N(R'b)-CO-O-Ya-, -Ra-N(R'b)-CO-N(Rc)-Ya-, -Ra-O-CO-O-Ya-, -Ra-N(R'b)-C(=NRd)-N(Rc)-Ya-, -Ra-CS-Ya-, -Ra-OCS-Ya-, -Ra-CS-O-Ya-, -Ra-CS-N(R'b)-Ya-, -Ra-N(R'b)-CS-Ya-, -Ra-O-CS-N(R'b)-Ya-, -Ra-N(R'b)-CS-O-Ya-, -Ra-N(R'b)-CS-N(RC)-Ya-, -RaO-CS-OYa-, -Ra-S-CO-Ya-, -Ra-CO-S-Ya-, -Ra-S-CO-N(R'b)-Ya-, -Ra-N(R'b)-CO-S-Ya-, -Ra-S-CO-O-Ya-, -Ra-O-COS-Ya-, -Ra-S-CO-S-Ya-, -Ra-S-CS-Ya-, -Ra-CS-S-Ya-, -Ra-S-CS-N(R'b)-Ya-, -Ra-N (R'b)-CS-S-Ya-, -Ra-S-CS-S-Ya-, -Ra-O-CS-S-Ya-,
- 40 45 en la que:
- Ra es un grupo seleccionado de entre alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆, R'b es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, Rc es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, Rd es hidrógeno o un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, Ya es un enlace directo (valencia libre) o un grupo seleccionado de entre alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆,
- 50 55 en los que cada grupo heteroalquileno contiene por lo menos un átomo de carbono, y puede sustituirse uno o más átomos de hidrógeno con átomos de flúor o cloro.
- El término "alquilcicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, unido a un alquilo tal como se ha definido anteriormente.
- 60 65 El término "heteroalquilcicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, unido a un heteroalquileno tal como se ha definido anteriormente.
- Los términos arileno, heteroarileno, cicloalquileno, heterocicloalquieno, arilalquieno, heteroarilalquieno, alquilcicloalquieno y heteroalquilcicloalquieno se refieren, respectivamente, a un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilalquilo, un heteroarilalquilo, un alquilcicloalquilo, un heteroalquilcicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, en los que un átomo de hidrógeno del anillo se sustituye con una valencia libre.

La expresión "receptores de opioide δ " se refiere a receptores de opioide delta (δ) o a los subreceptores δ_1 y δ_2 .

5 La expresión "compuesto que presenta afinidad para los receptores" se refiere a un compuesto que presenta *in vivo* y/o *in vitro* una actividad agonista o antagonista, o agonista parcial o antagonista parcial, o agonista inversa o antagonista inversa, o agonista parcial inversa o antagonista parcial inversa, hacia los receptores. El significado de dichas expresiones es conocido por el experto en la materia.

10 Los compuestos preferentes de fórmula (I) son aquellos en los que:

10 -R¹ es fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)OR', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en el que:

15 D se selecciona de entre los grupos siguientes: H, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, heterocicloalquilo monocíclico C₃-C₈, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos

20 monocíclicos con cadenas de alquilo C₁-C₆, R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G5 anteriormente indicados excluyendo H, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

25 R² es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con grupos G7, siendo dichos grupos iguales o diferentes entre sí y seleccionados de entre: halógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, alquenilo C₂-C₇, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵, NR⁶R⁷, alquiltio -S-R⁹ en el que

30 R⁹ es alquilo C₁-C₇, en los que:

30 R⁵ se selecciona de entre los grupos G5:

35 R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G5 anteriormente indicados excluyendo el hidrógeno, o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

35 -D₁ es tal como se ha definido anteriormente, -T₁ se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.

40 Los compuestos más preferentes de fórmula (I) son aquellos en los que:

40 -R¹ es fenilo, en el que el hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)OR', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en los que:

45 R' se selecciona de entre los grupos G6 siguientes: alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, heterocicloalquilo monocíclico C₃-C₈, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos sustituidos con alquilo C₁-C₃,

45 R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G6 anteriormente indicados excluyendo el hidrógeno, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

50 -R² es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con grupos iguales o diferentes entre sí seleccionados de entre: halógeno, alquilo C₁-C₇, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que: R⁵ es un grupo sustituyente seleccionado de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₇, R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7, o R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, son alquilo C₁-C₇,

55 -D₁ es tal como se ha definido anteriormente,

55 -T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₃-C₇, alquinilo C₃-C₇, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos con cadenas de alquilo C₁-C₆.

60 Los compuestos todavía más preferentes de fórmula (I) son aquellos en los que:

60 -R¹ es fenilo, en el que el hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en los que:

65 R' se selecciona de entre los grupos G6 definidos anteriormente,

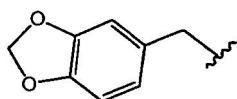
65 R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G6 anteriormente indicados excluyendo H, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de

átomos comprendido entre 5 y 7,

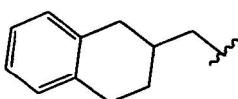
-R² es fenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en la posición meta del anillo se sustituye opcionalmente con un grupo seleccionado de entre: halógeno, alquilo C₁-C₃, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que:

R⁵ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃, R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7, o R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, son alquilo C₁-C₅,

-D₁ es tal como se ha definido anteriormente, -T₁ es un grupo seleccionado de entre las fórmulas siguientes:



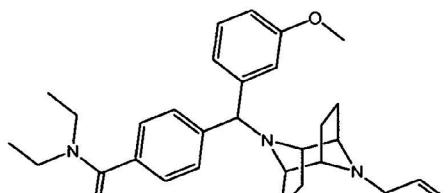
(T5)



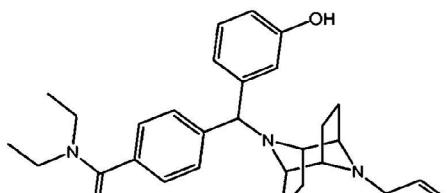
(T6)

T₁ o T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₃-C₇, alquinilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos con cadenas de alquilo C₁-C₃.

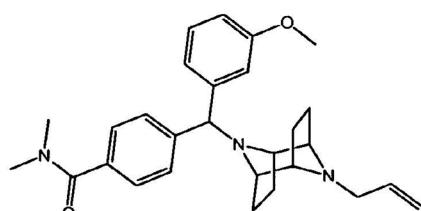
Los compuestos específicos de fórmula (I) son los siguientes:



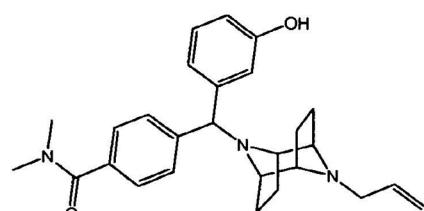
(I-I)



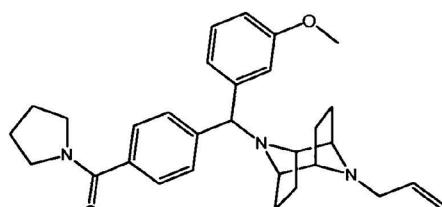
(I-III)



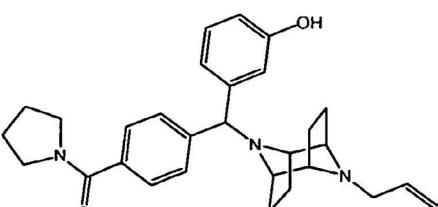
(I-III)



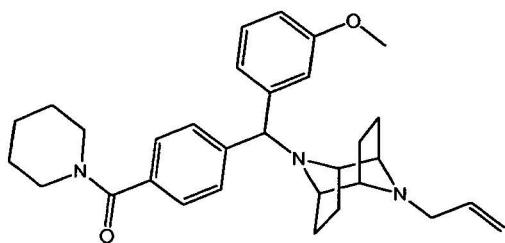
(I-IV)



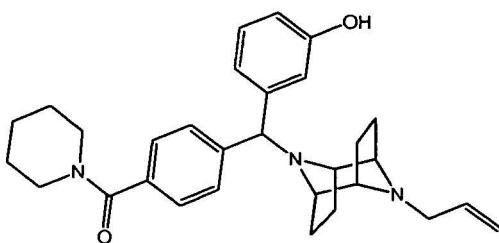
(I-V)



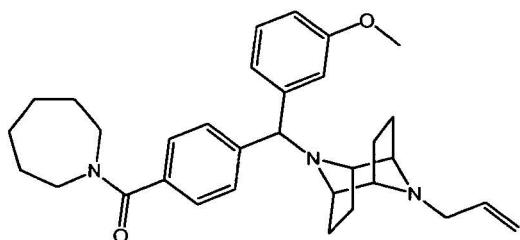
(I-VI)



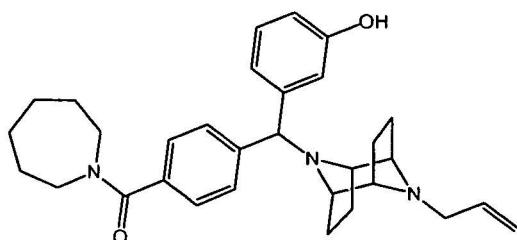
(I-VII)



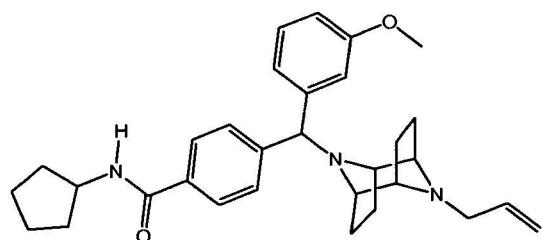
(I-VIII)



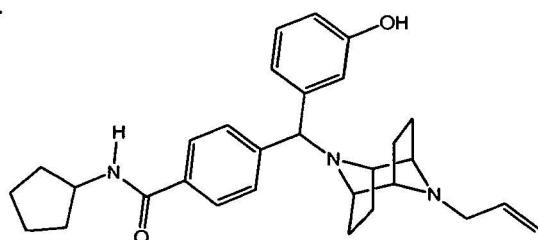
(I-IX)



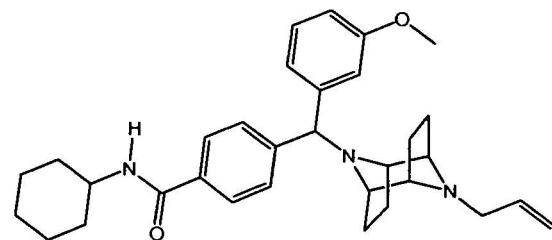
(I-X)



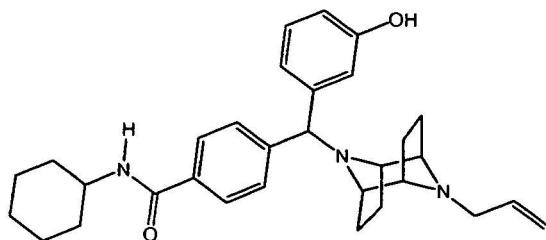
(I-XI)



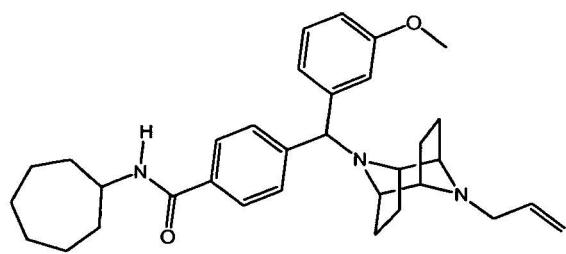
(I-XII)



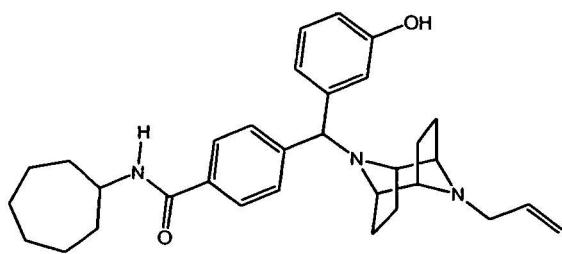
(I-XIII)



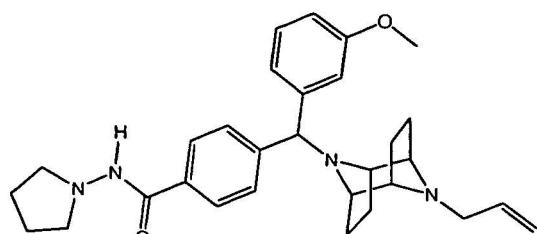
(I-XIV)



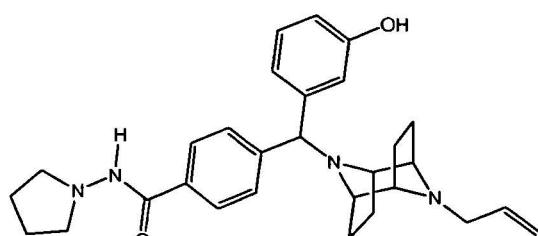
(I-XV)



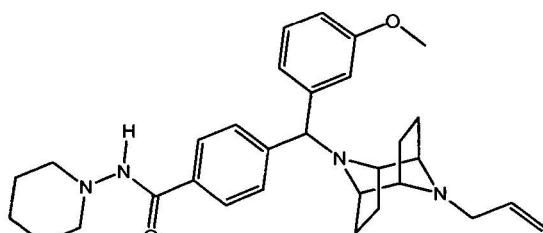
(I-XVI)



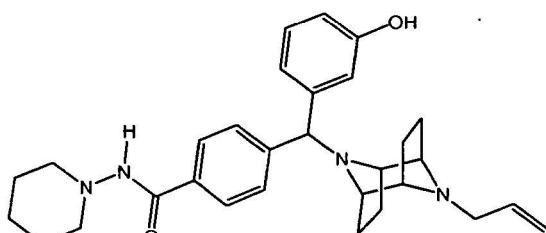
(I-XVII)



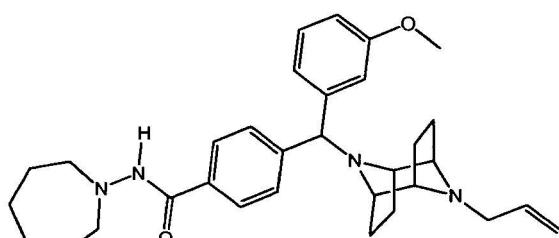
(I-XVIII)



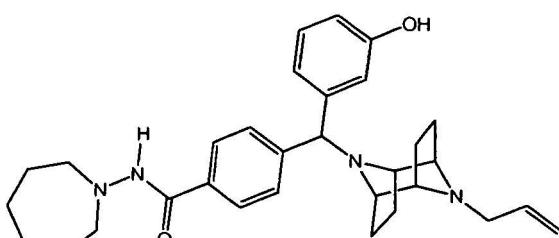
(I-XIX)



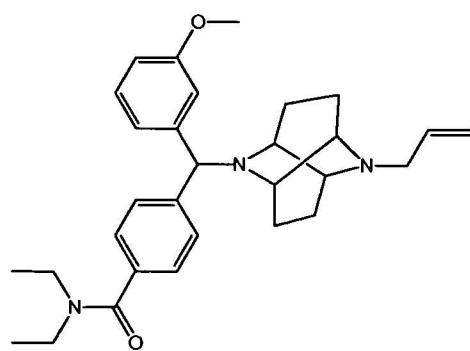
(I-XX)



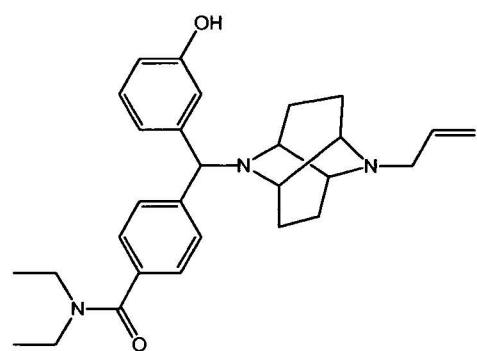
(I-XXI)



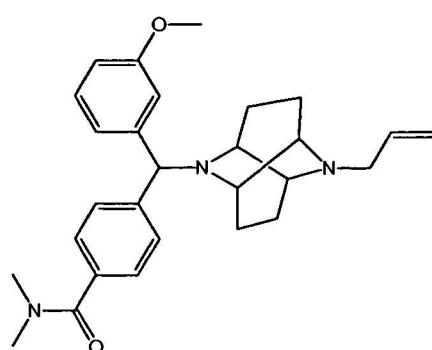
(I-XXII)



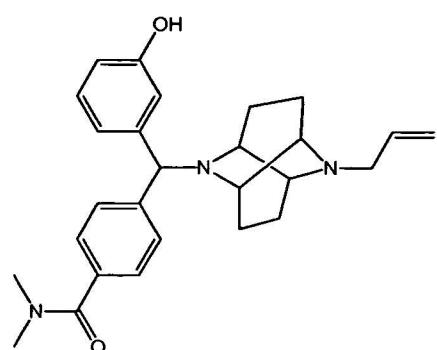
(I-Ia)



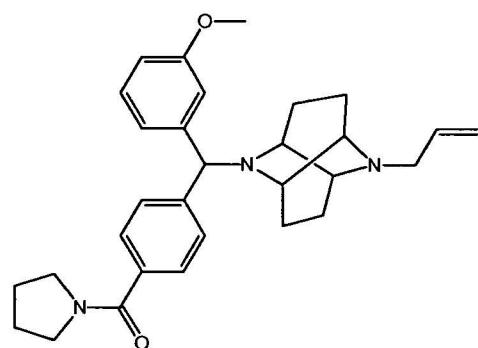
(I-IIa)



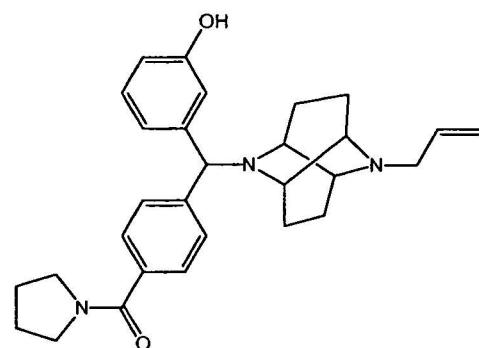
(I-IIIa)



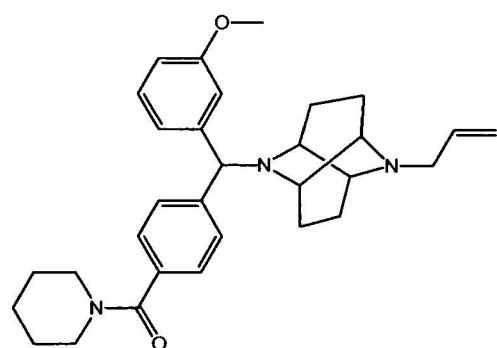
(I-IVa)



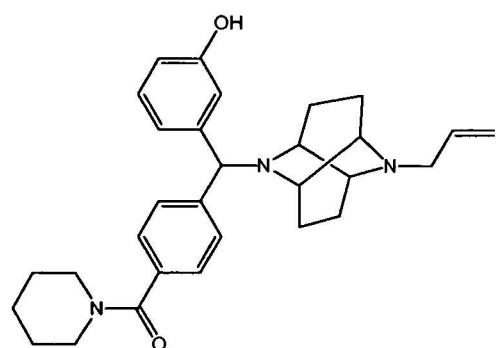
(I-Va)



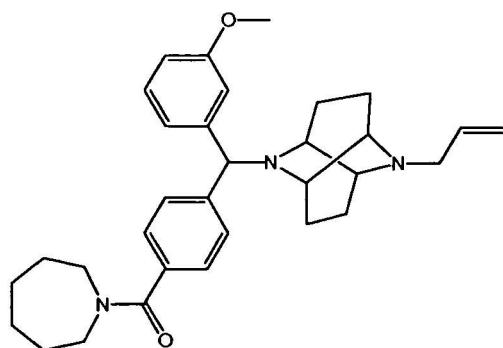
(I-VIa)



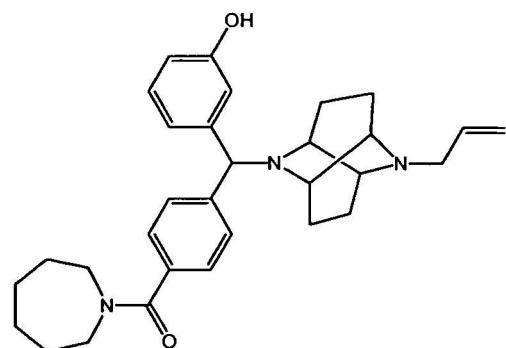
(I-VIIa)



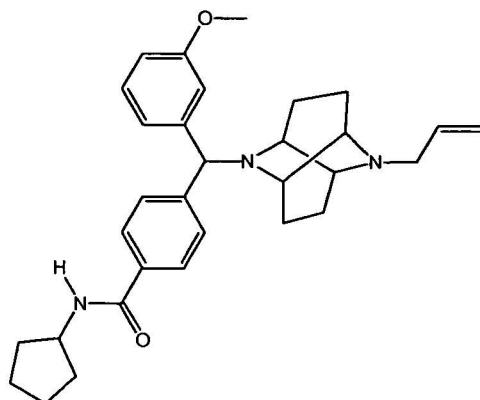
(I-VIIIa)



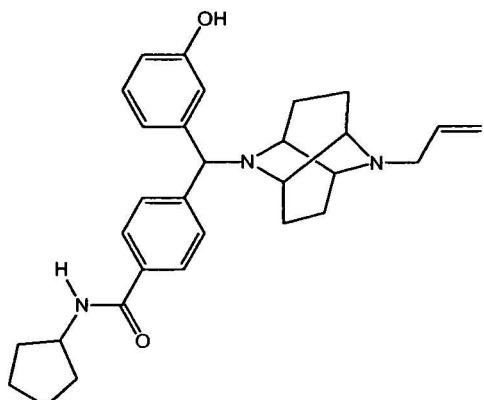
(I-IXa)



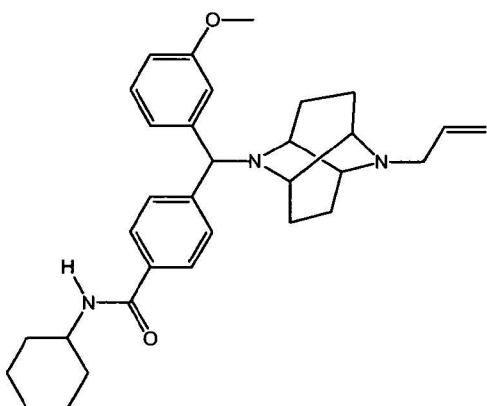
(I-Xa)



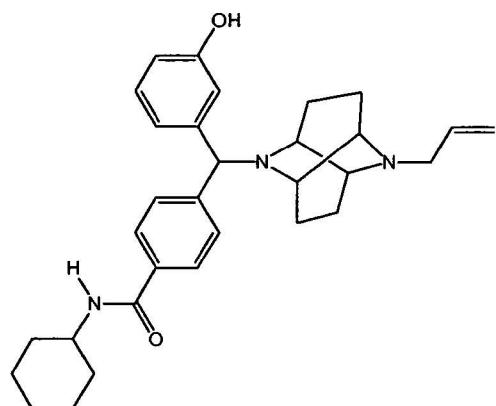
(I-XIa)



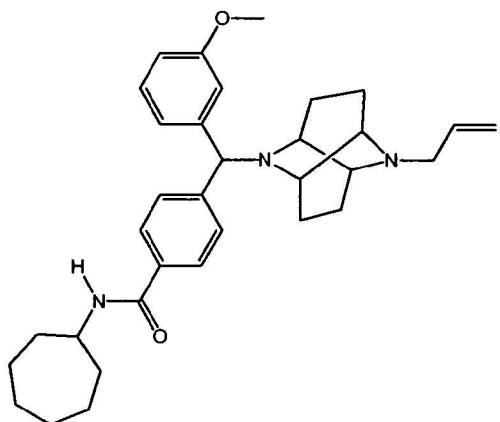
(I-XIIa)



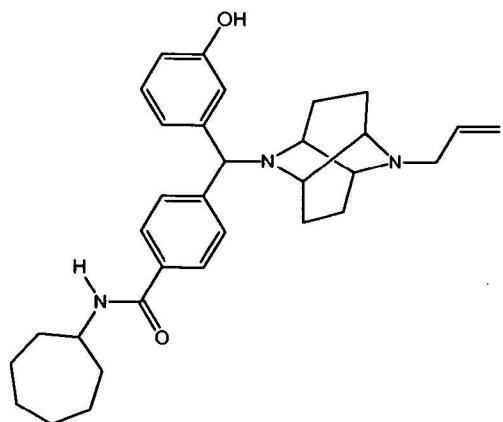
(I-XIIIa)



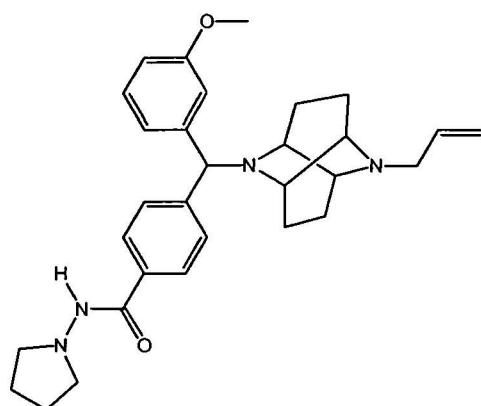
(I-XIVa)



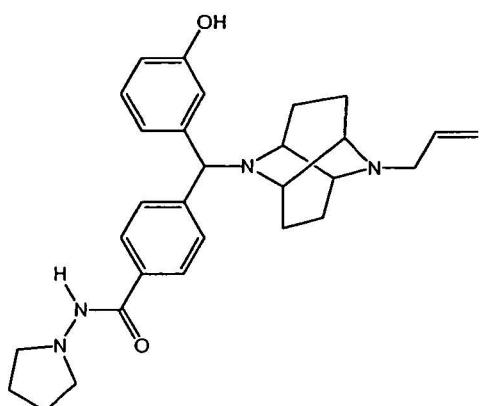
(I-XVa)



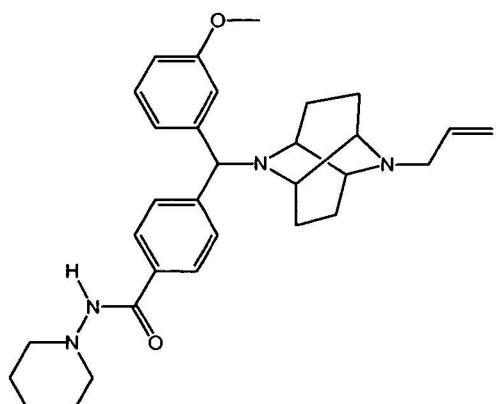
(I-XVIa)



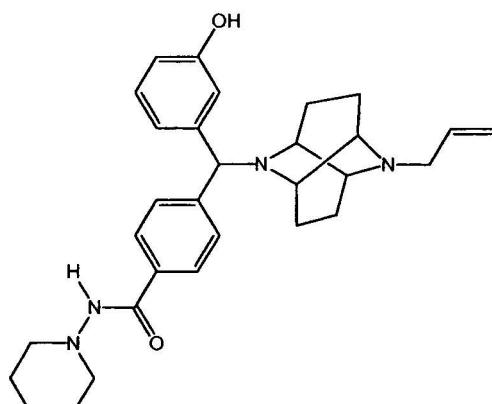
(I-XVIIa)



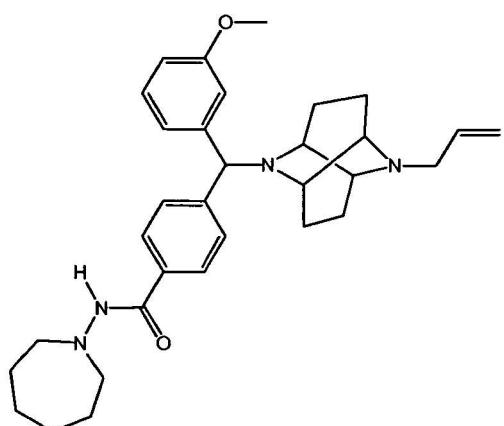
(I-XVIIIA)



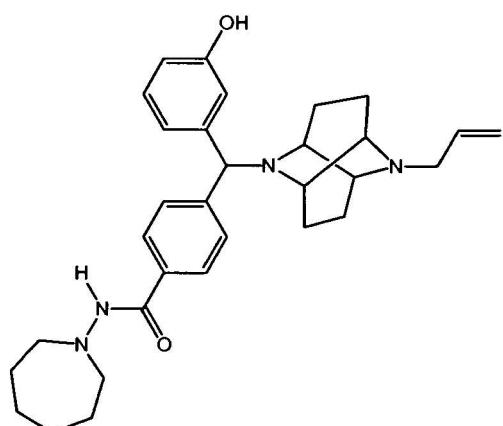
(I-XIXa)



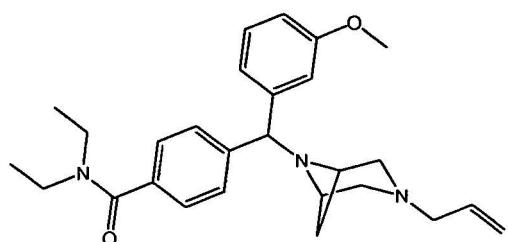
(I-XXa)



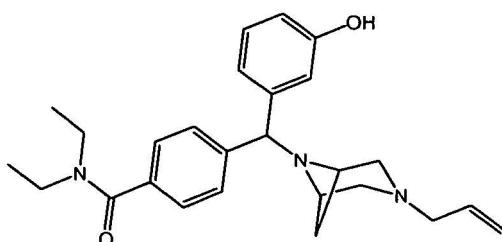
(I-XXIIa)



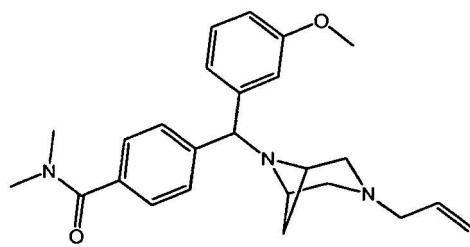
(I-XXIIIa)



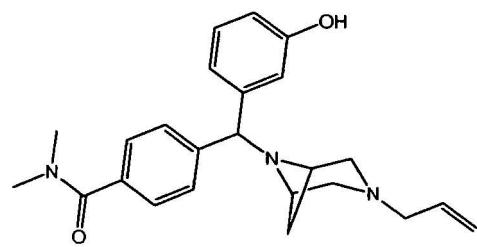
(I-Ib)



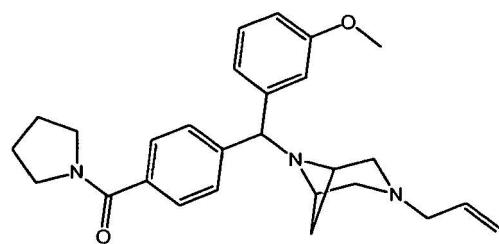
(I-IIb)



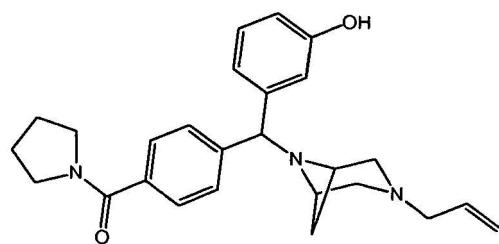
(I-IIIb)



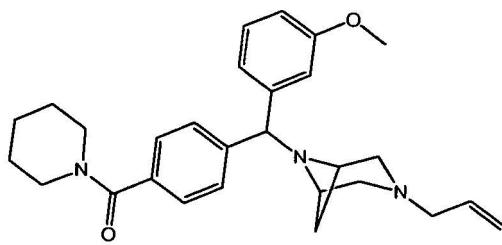
(I-IVb)



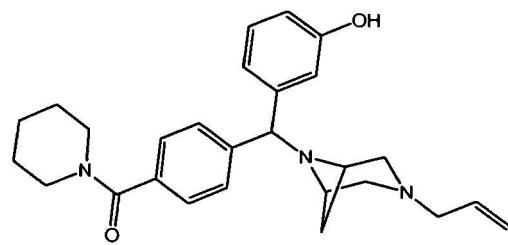
(I-Vb)



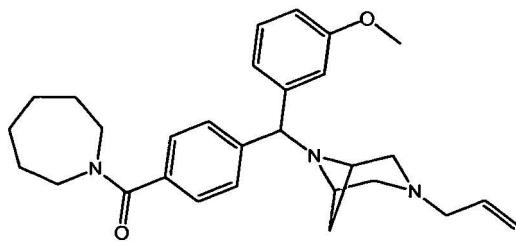
(I-VIIb)



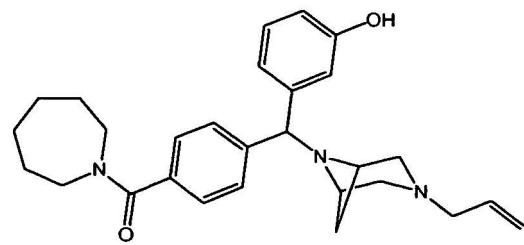
(I-VIIIf)



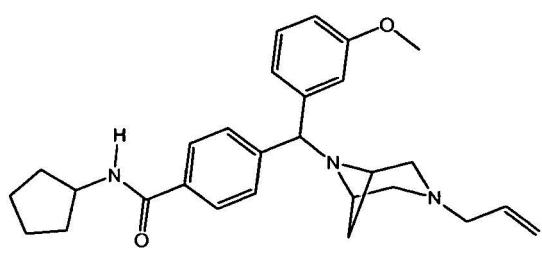
(I-VIIIb)



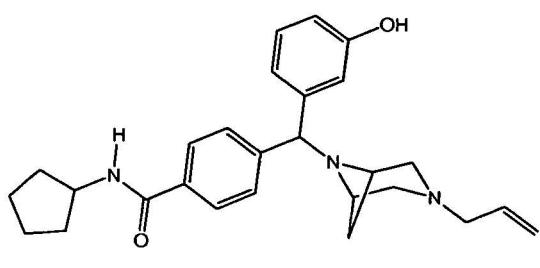
(I-IXb)



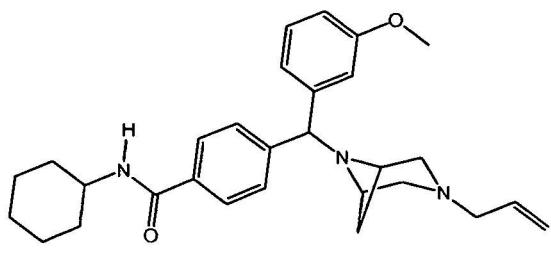
(I-Xb)



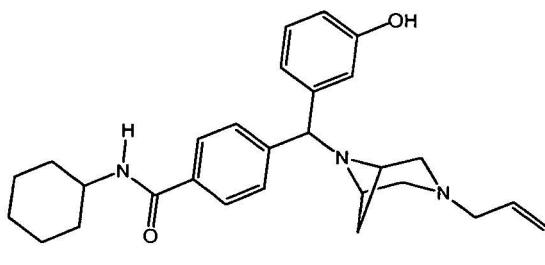
(I-XIb)



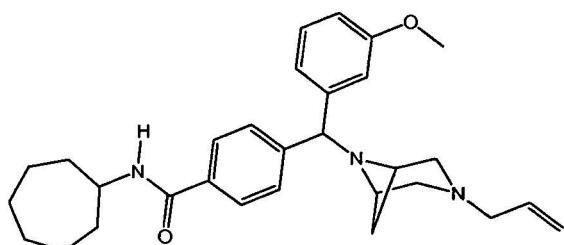
(I-XIIb)



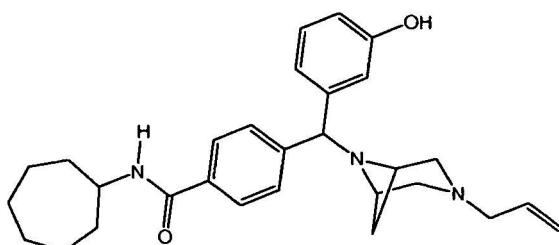
(I-XIIIb)



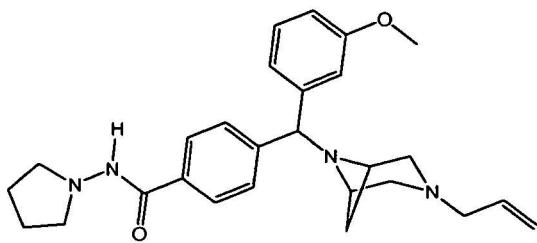
(I-XIVb)



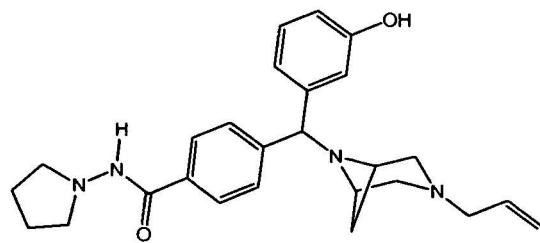
(I-XVb)



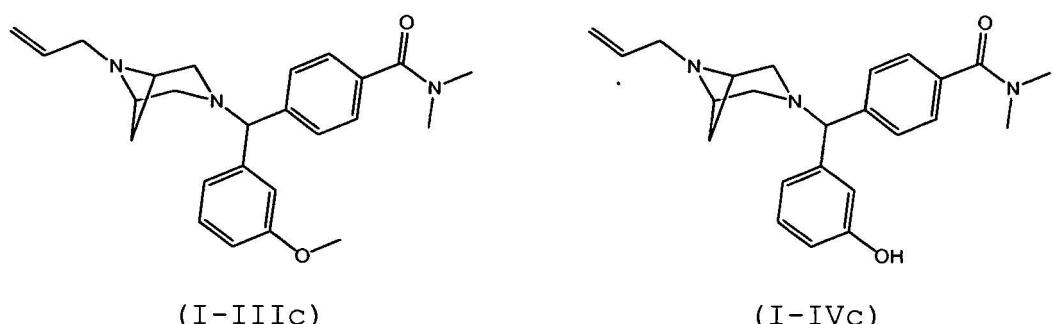
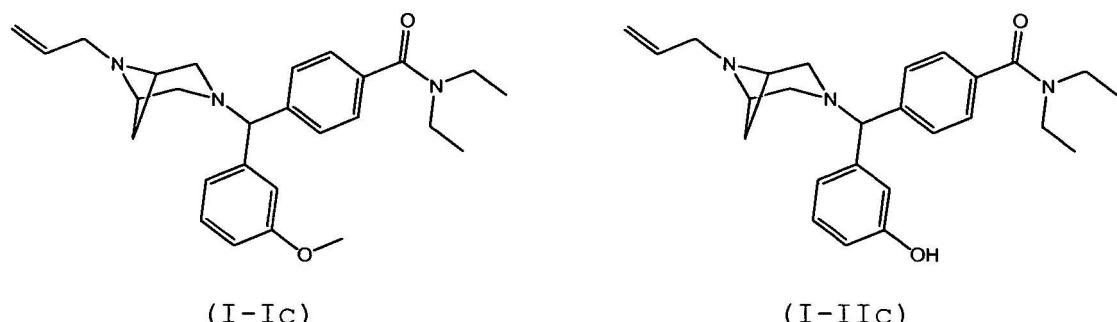
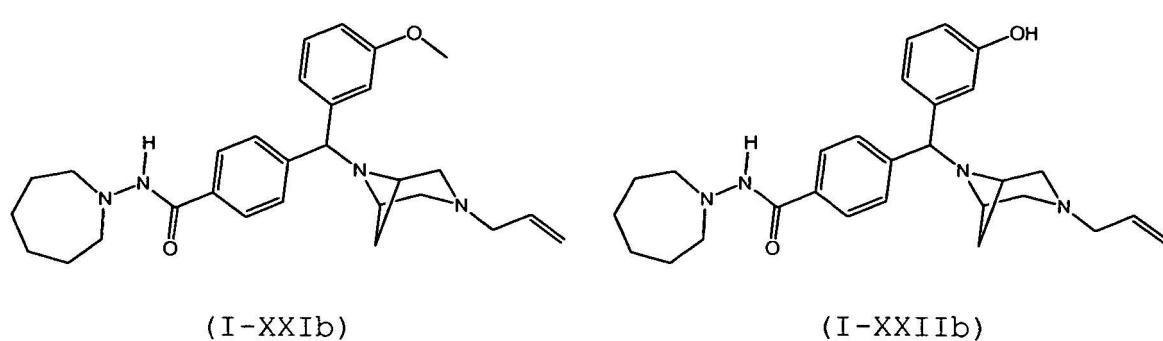
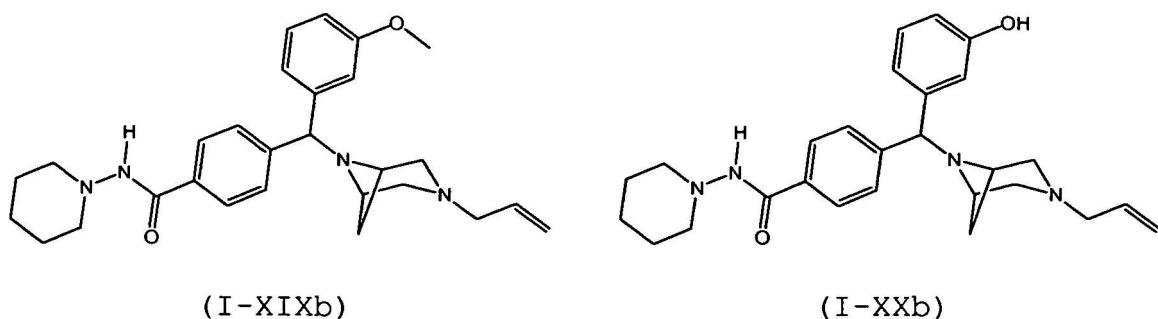
(I-XVIb)

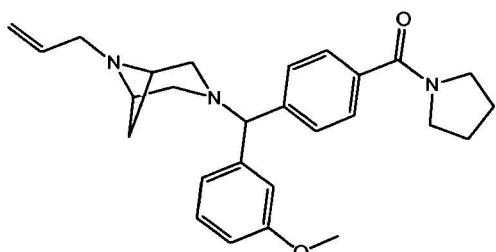


(I-XVIIb)

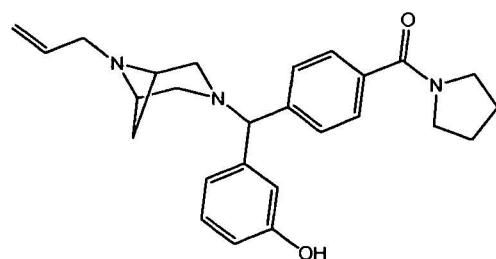


(I-XVIIIb)

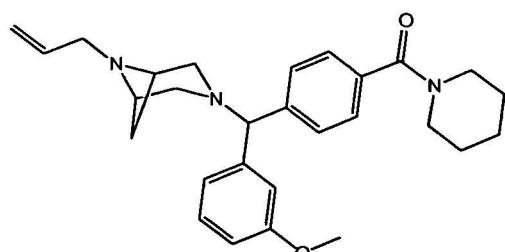




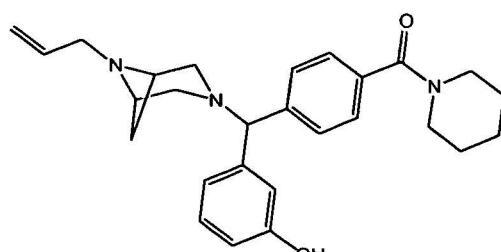
(I-Vc)



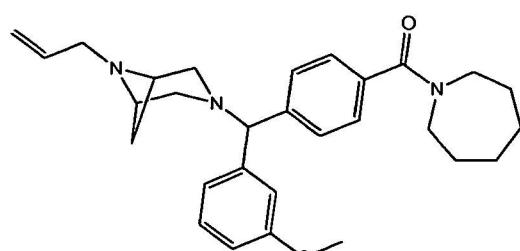
(I-VIc)



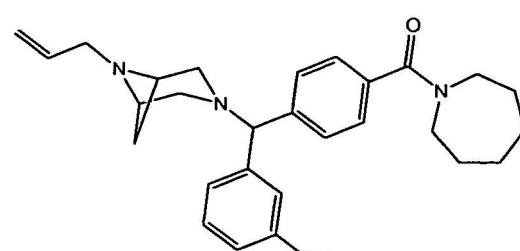
(I-VIIc)



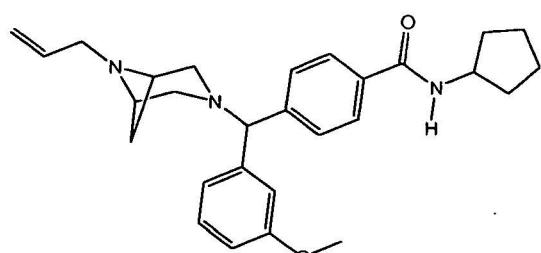
(I-VIIIc)



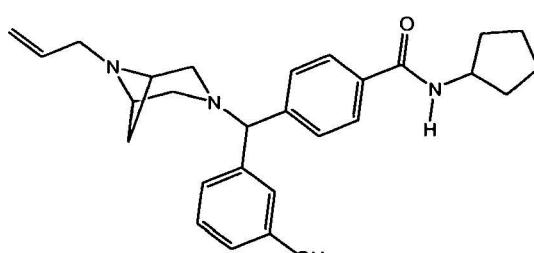
(I-IXc)



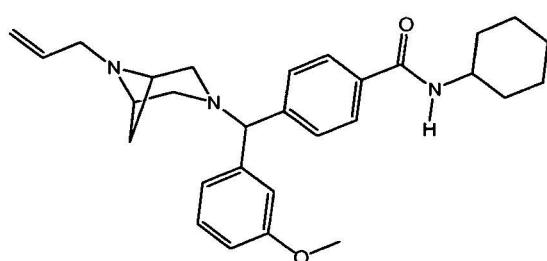
(I-Xc)



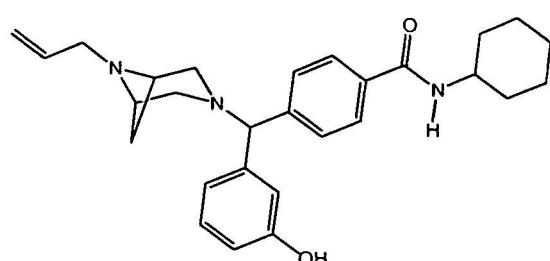
(I-XIc)



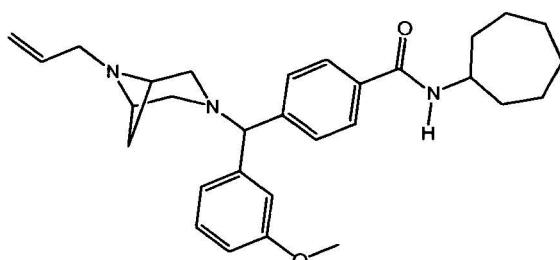
(I-XIIc)



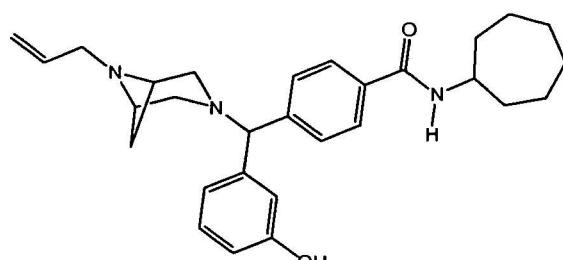
(I-XIIIC)



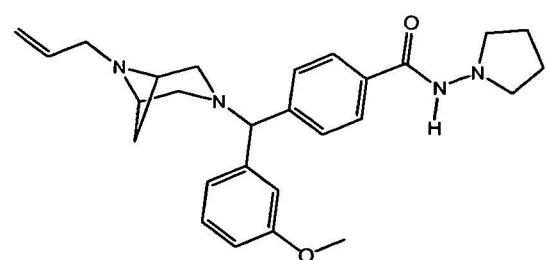
(I-XIVC)



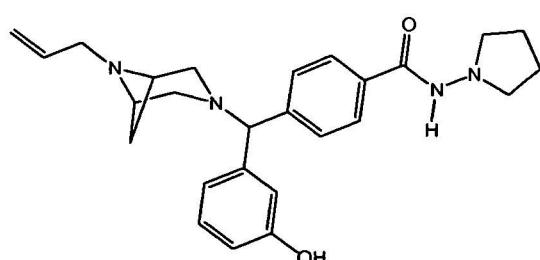
(I-XVC)



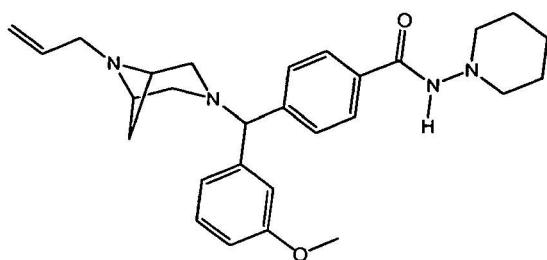
(I-XVIC)



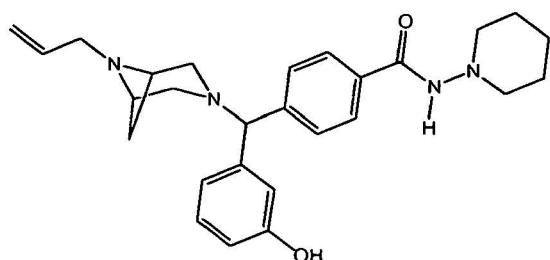
(I-XVIIIC)



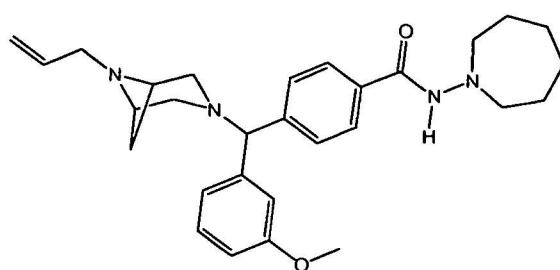
(I-XVIIIIC)



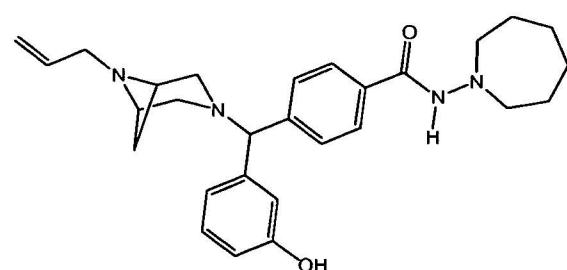
(I-XIXC)



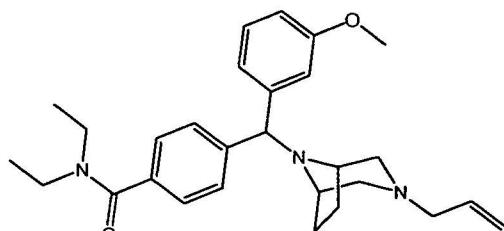
(I-XXC)



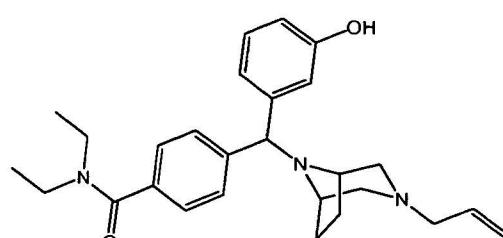
(I-XXIc)



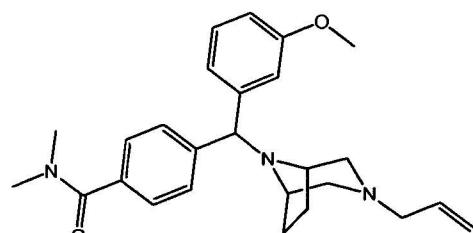
(I-XXIIc)



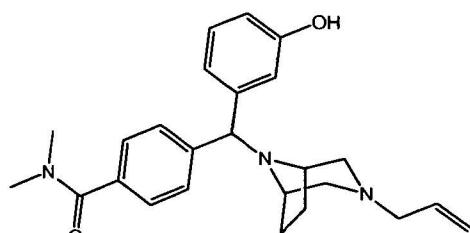
(I-IId)



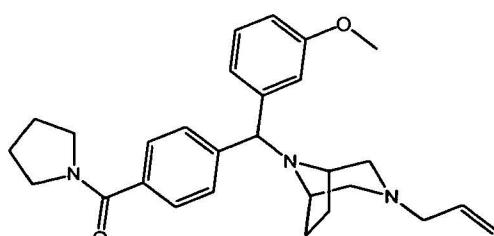
(I-IIId)



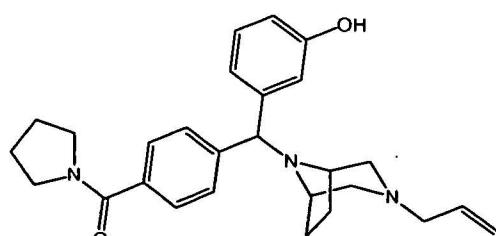
(I-IIIId)



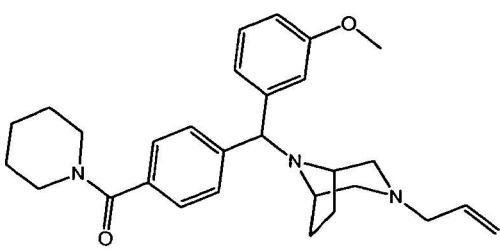
(I-IVd)



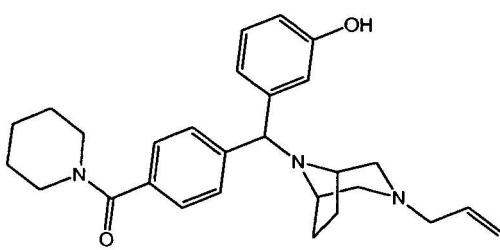
(I-Vd)



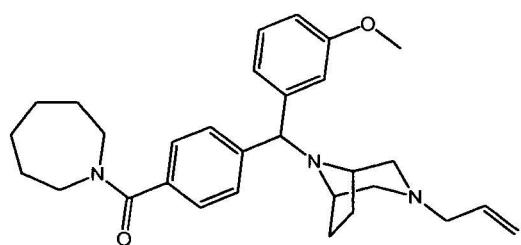
(I-VId)



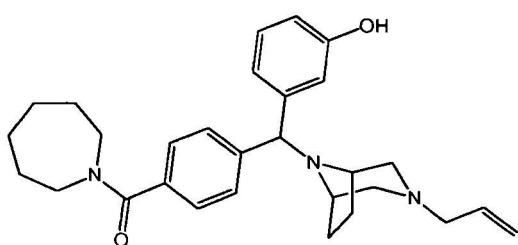
(I-VII Id)



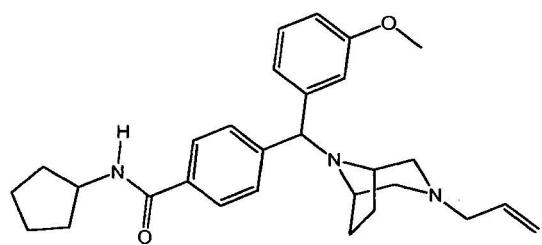
(I-VIIId)



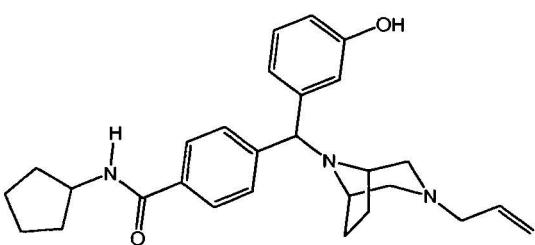
$$(I - IXd)$$



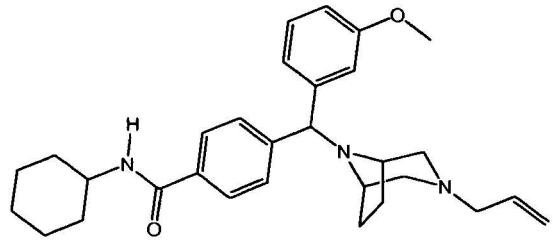
$$(I - Xd)$$



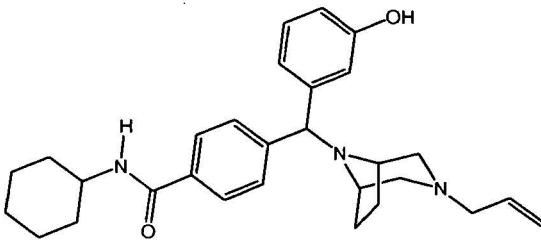
$$(I - XId)$$



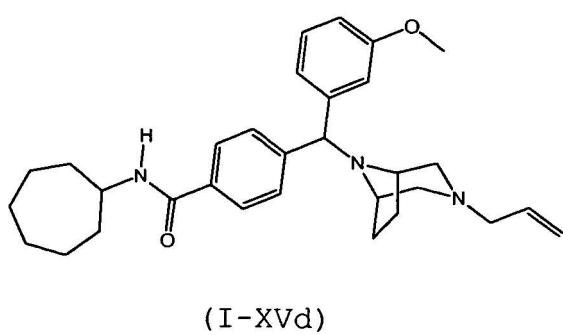
(I-XIIId)



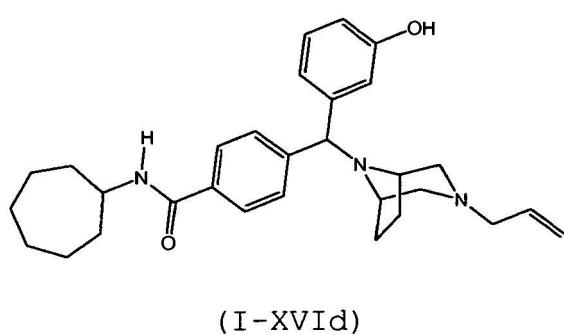
(I-XIIId)



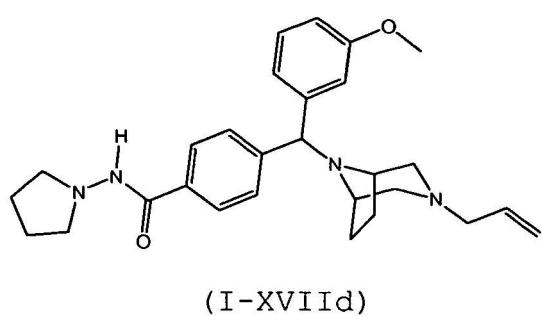
(I - XIVd)



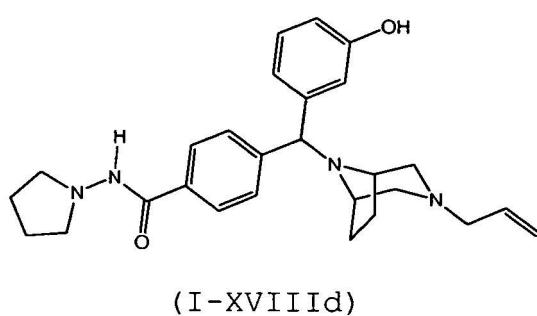
(I-XVd)



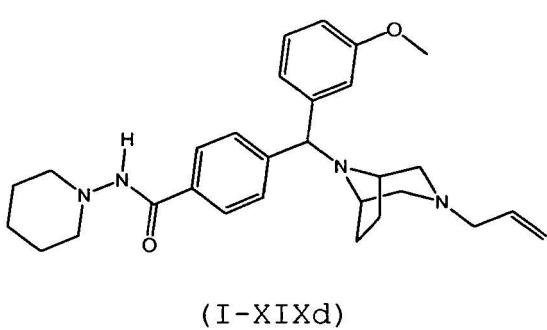
(I-XVIId)



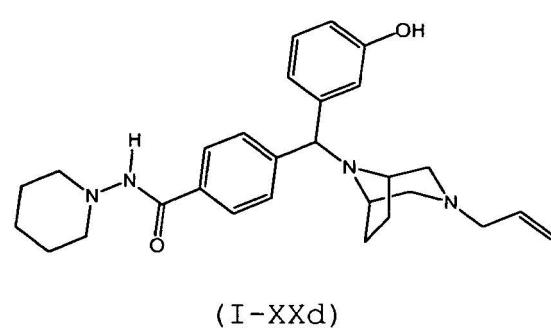
(I-XVIIId)



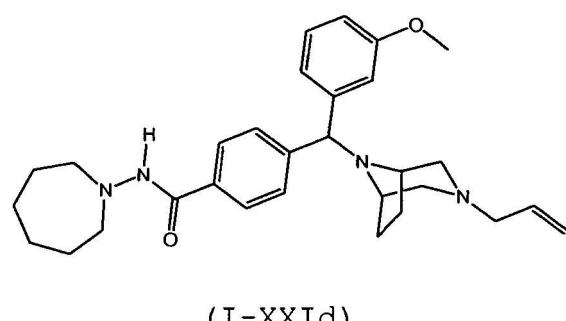
(I-XVIIIId)



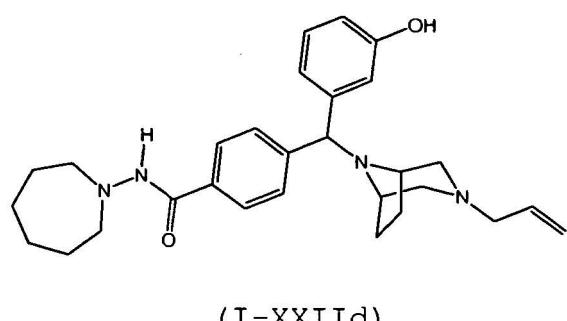
(I-XIXd)



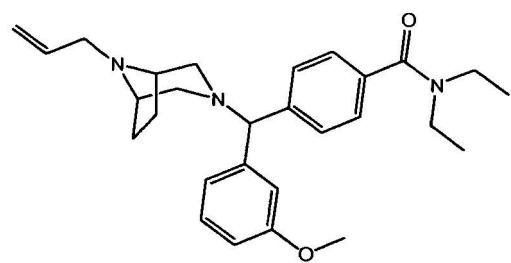
(I-XXd)



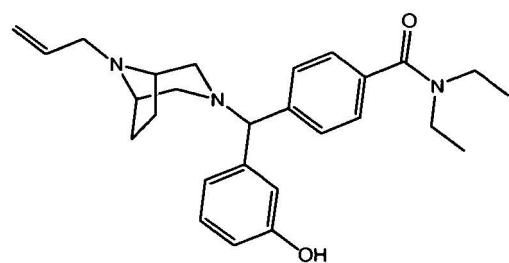
(I-XXId)



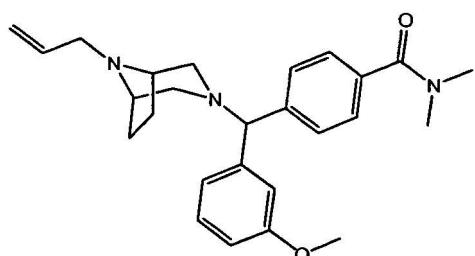
(I-XXIID)



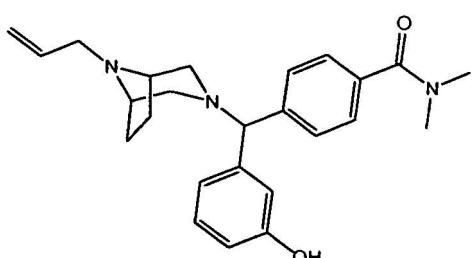
(I-IIe)



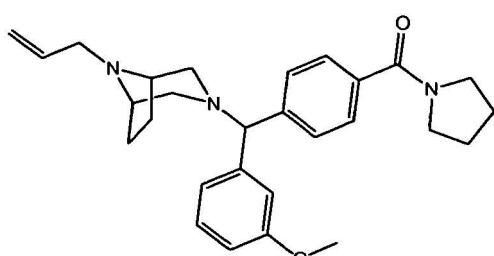
(I-IIIe)



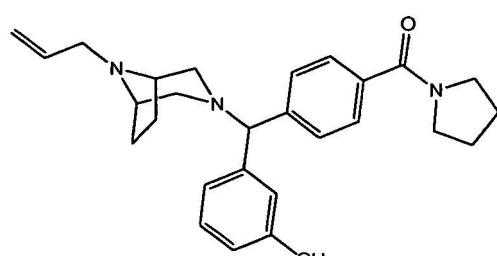
(I-IIIle)



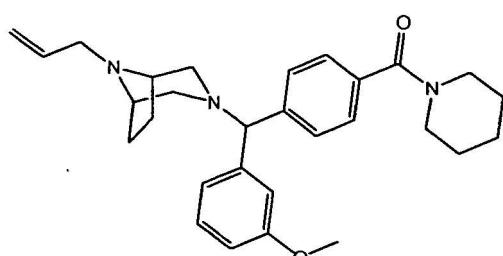
(I-IVe)



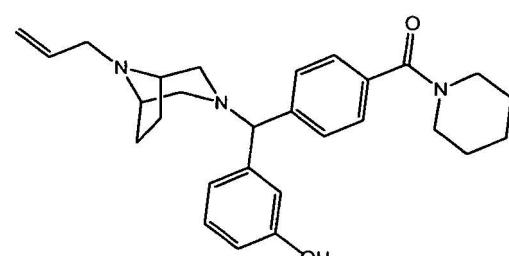
(I-Ve)



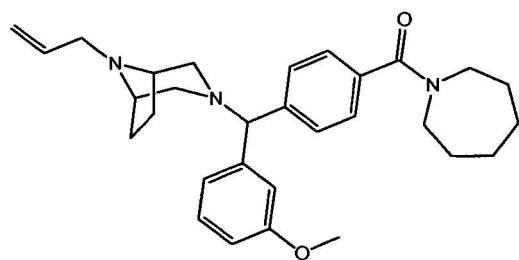
(I-VIe)



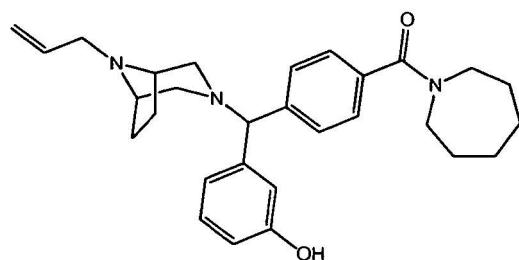
(I-VIIe)



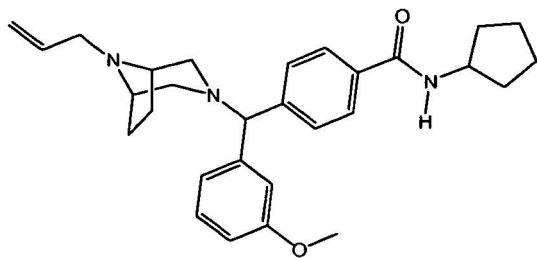
(I-VIIIe)



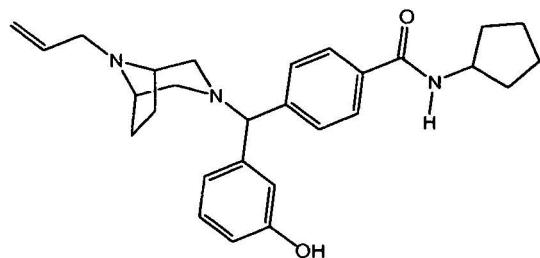
(I-IXe)



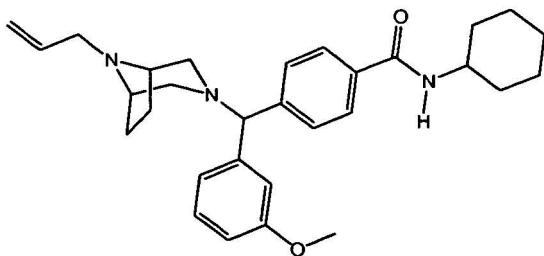
(I-Xe)



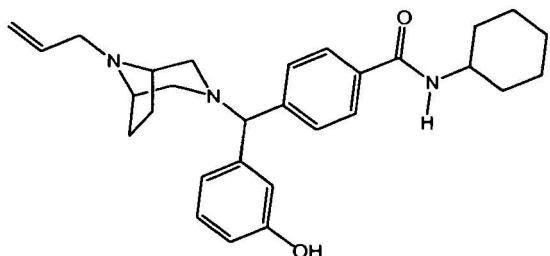
(I-XIe)



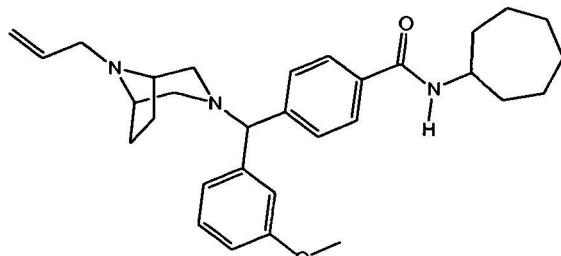
(I-XIIe)



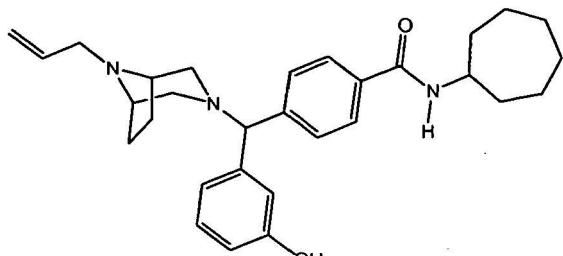
(I-XIIIe)



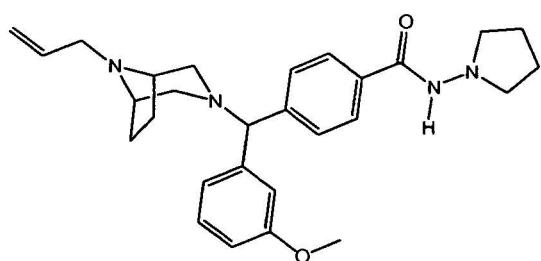
(I-XIVe)



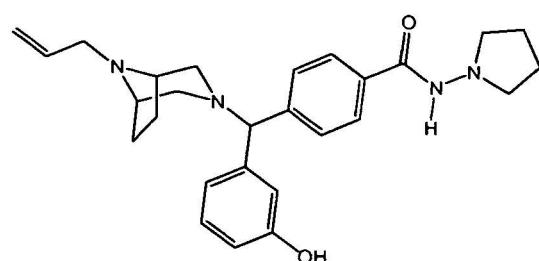
(I-XVe)



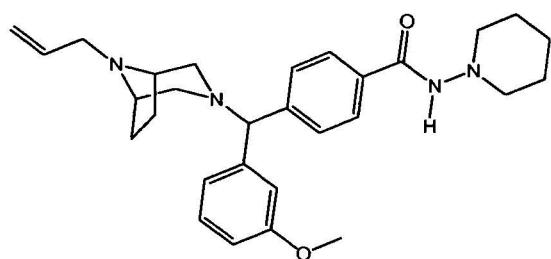
(I-XVIe)



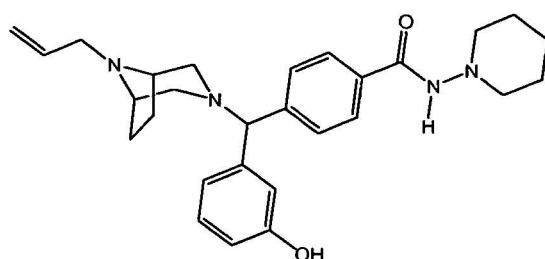
(I-XVIIe)



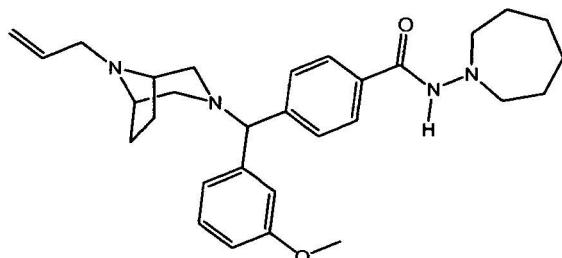
(I-XVIIIe)



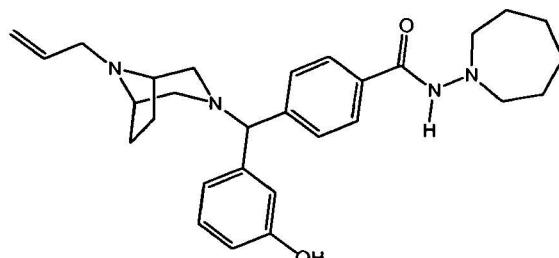
(I-XIXe)



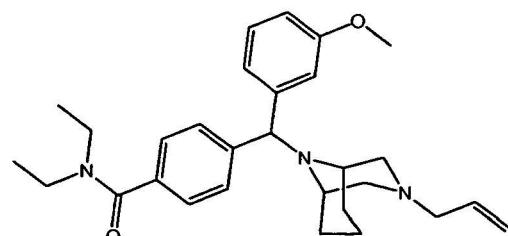
(I-XXe)



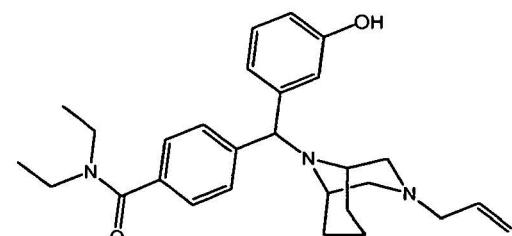
(I-XXIe)



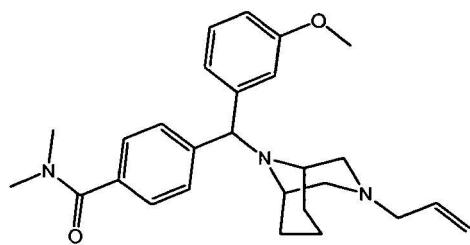
(I-XXIIe)



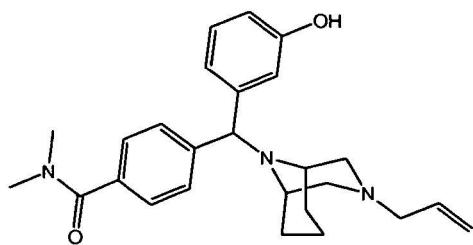
(I-Iff)



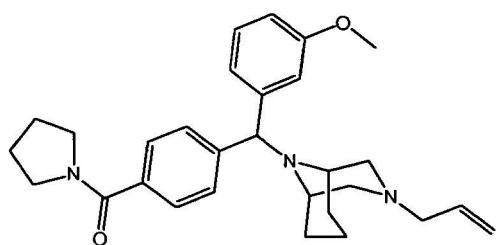
(I-IIIf)



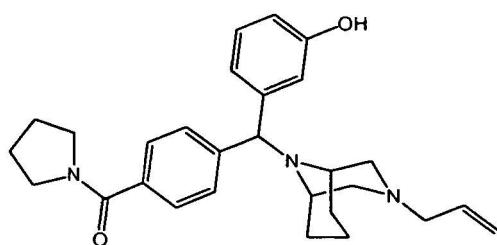
(I-IIIIf)



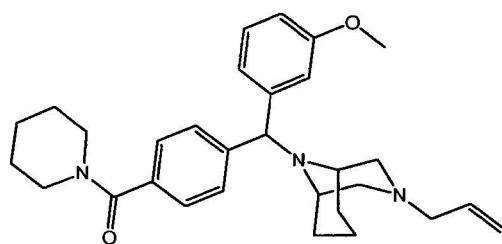
(I-IVf)



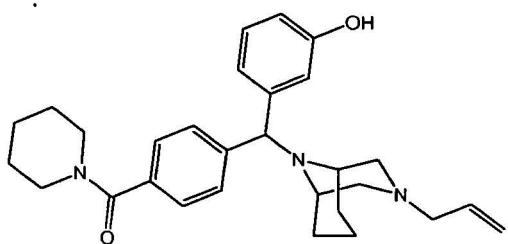
(I-Vf)



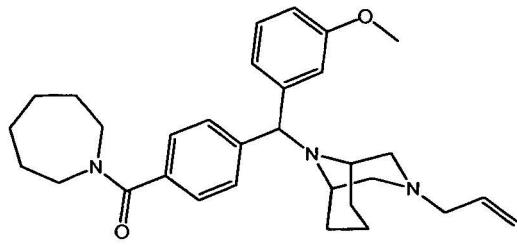
(I-VIf)



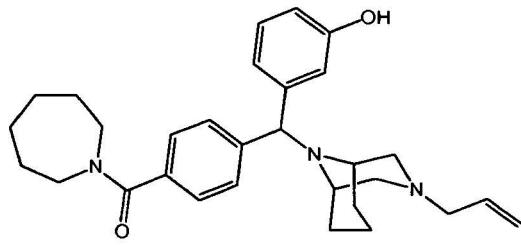
(I-VIIIf)



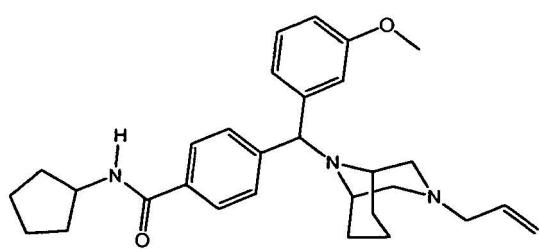
(I-VIIIIf)



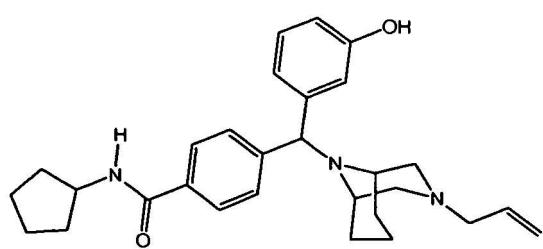
(I-IXf)



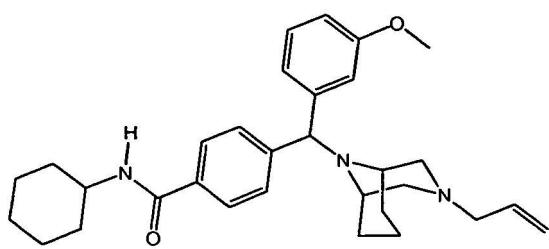
(I-Xf)



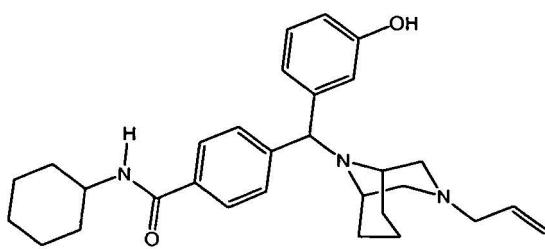
(I-XIf)



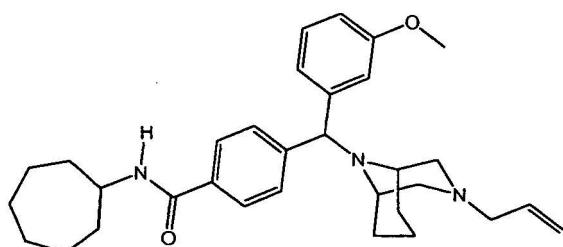
(I-XIIIf)



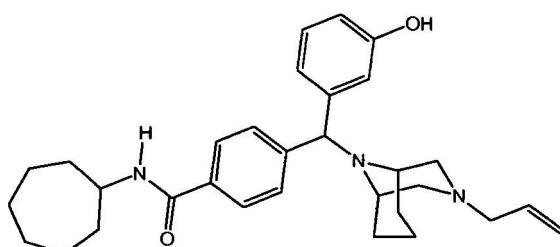
(I-XIIIf)



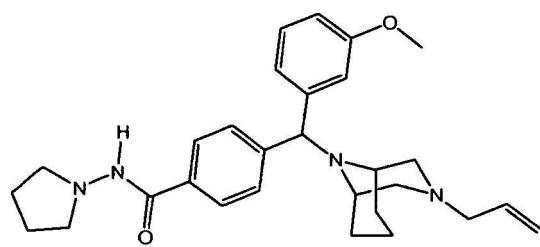
(I-XIVf)



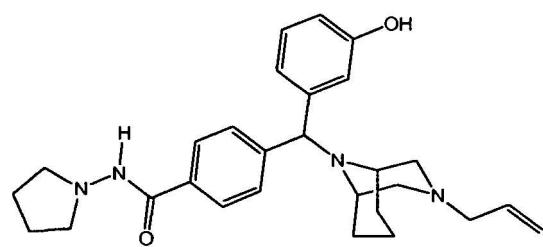
(I-XVf)



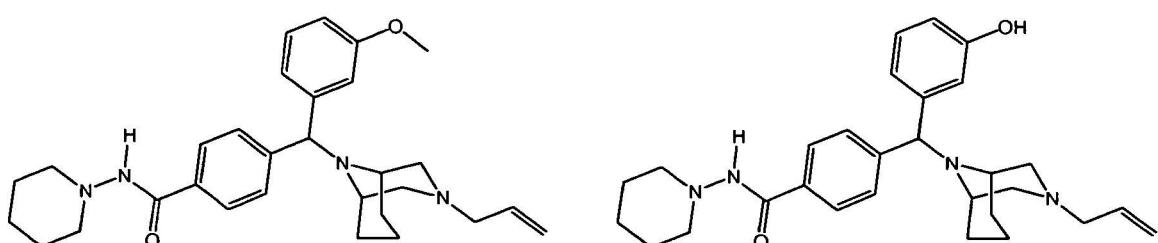
(I-XVIIf)



(I-XVIIIf)

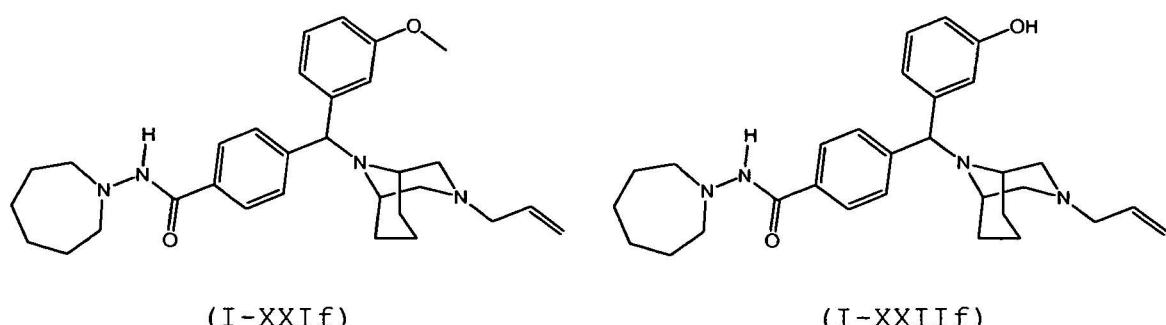


(I-XVIIIIf)



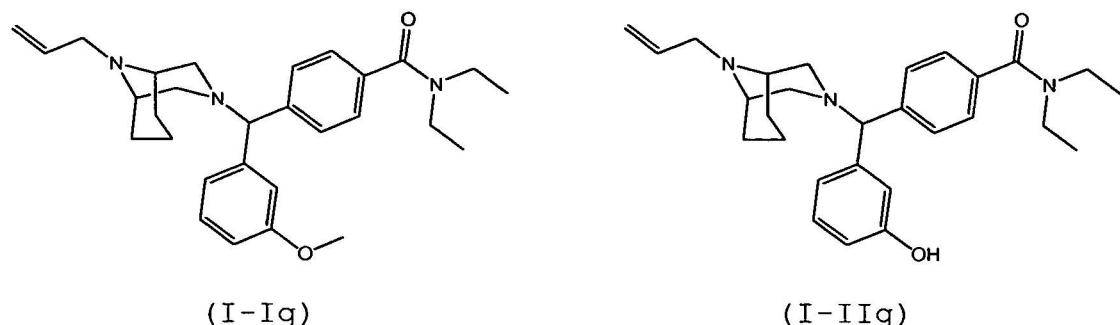
(I-XXIXf)

(I-XXf)



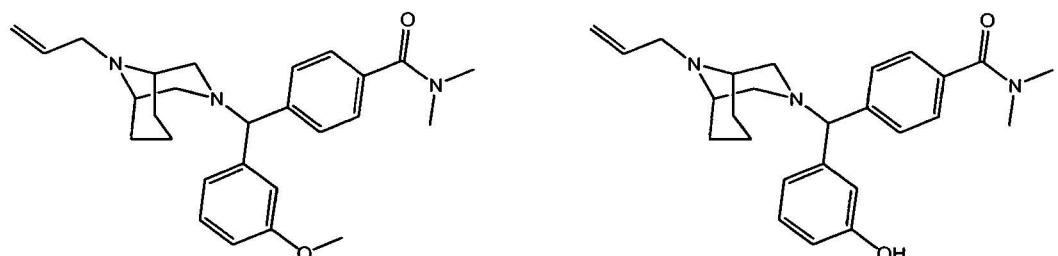
(I-XXIf)

(I-XXIIIf)



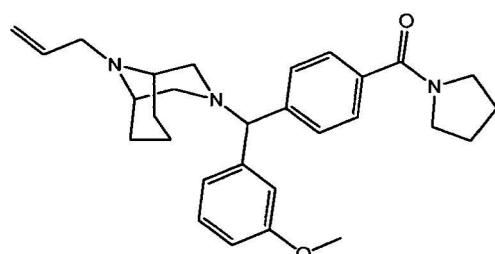
(I-Ig)

(I-IIg)

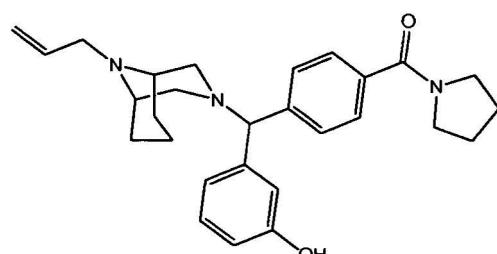


(I-IIIg)

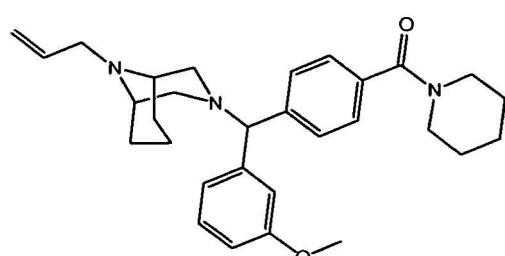
(I-IVg)



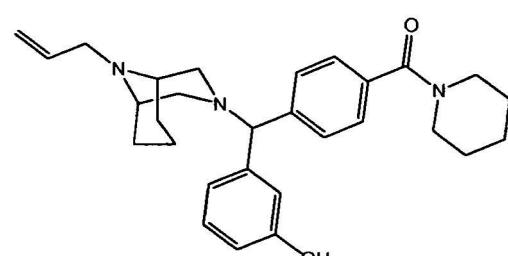
(I-Vg)



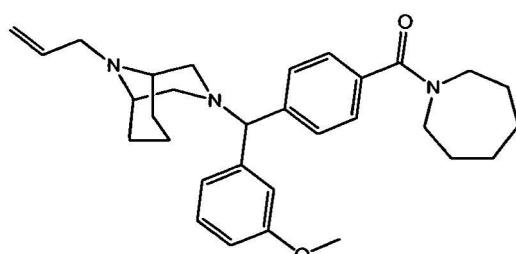
(I-VIg)



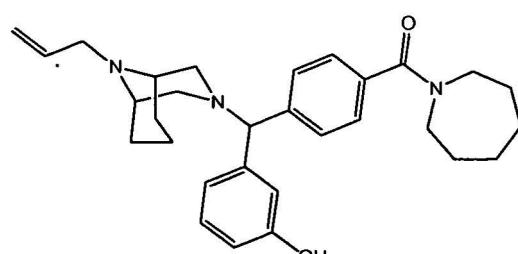
(I-VIIg)



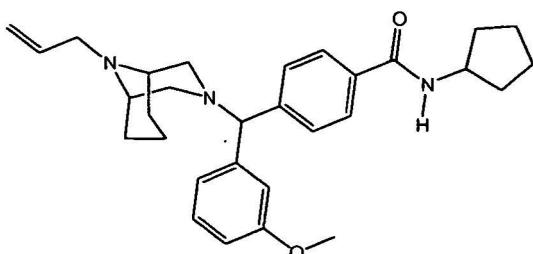
(I-VIIIg)



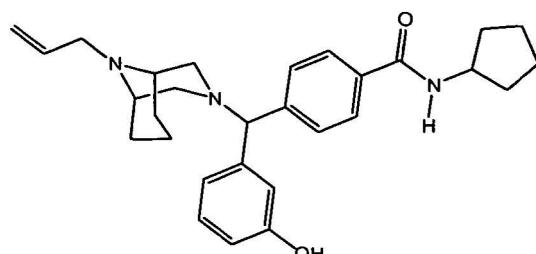
(I-IXg)



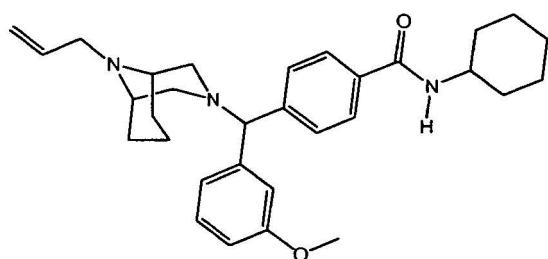
(I-Xg)



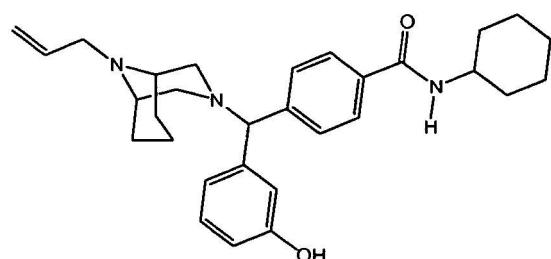
(I-XIg)



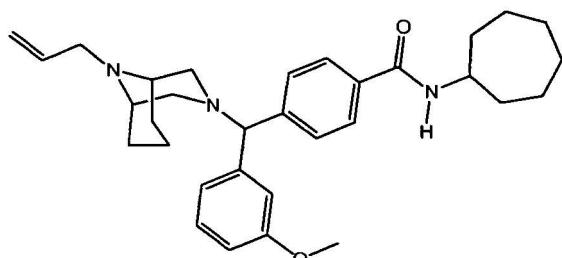
(I-XIIg)



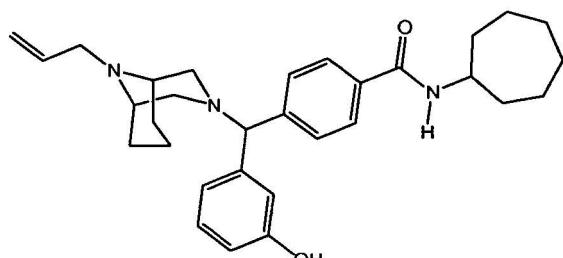
(I-XIIIg)



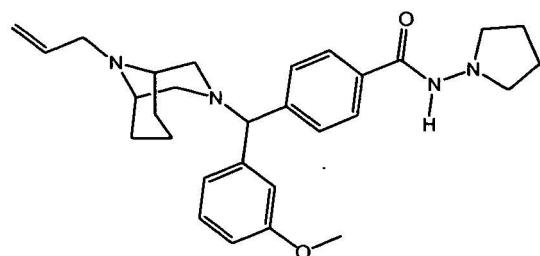
(I-XIVg)



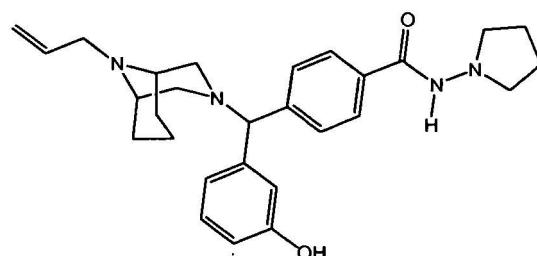
(I-XVg)



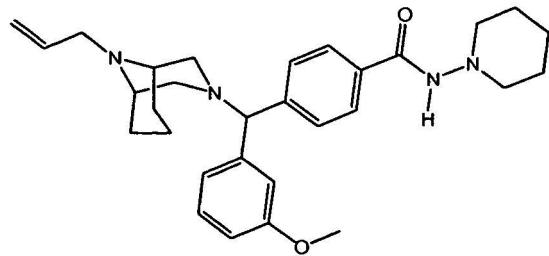
(I-XVIg)



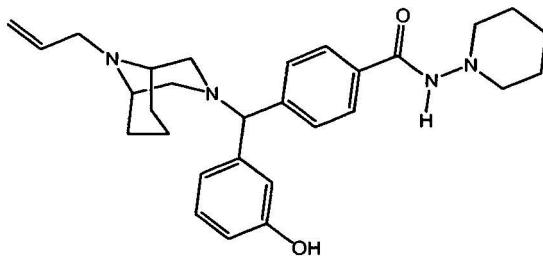
(I-XVIIg)



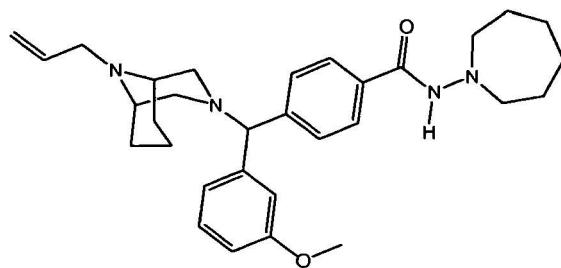
(I-XVIIIg)



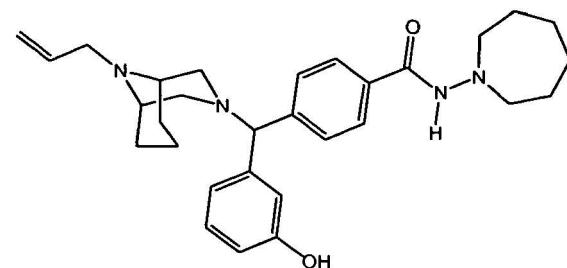
(I-XIXg)



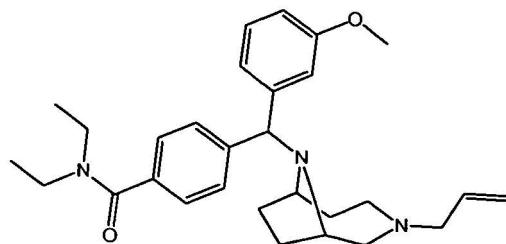
(I-XXg)



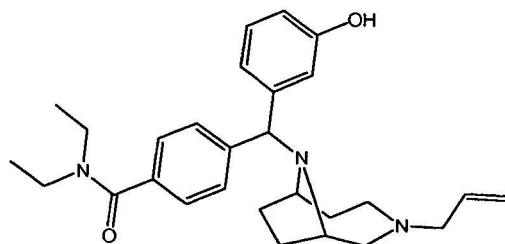
(I-XXIg)



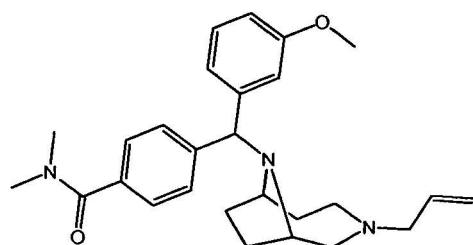
(I-XXIIg)



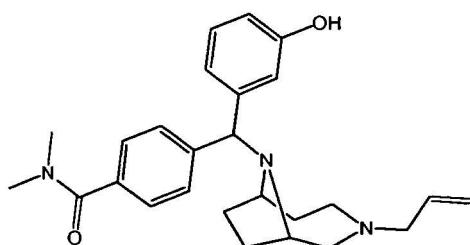
(I-Ih)



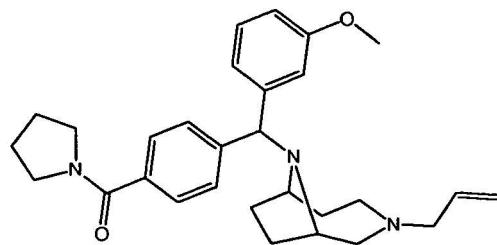
(I-IIh)



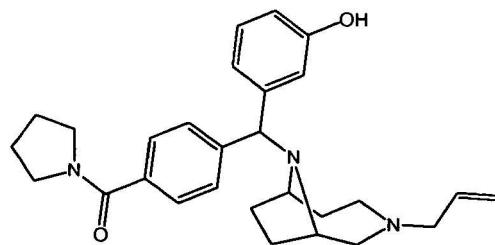
(I-IIIh)



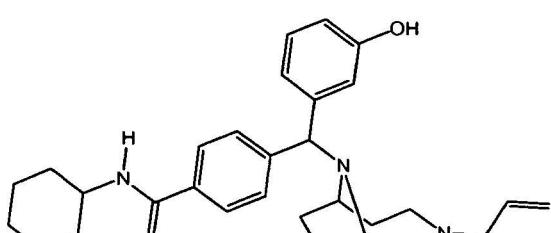
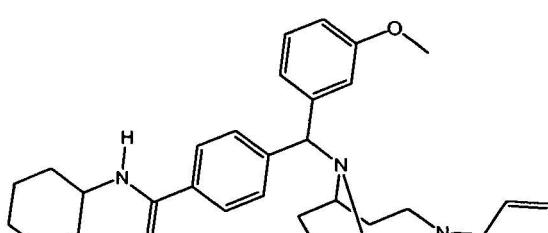
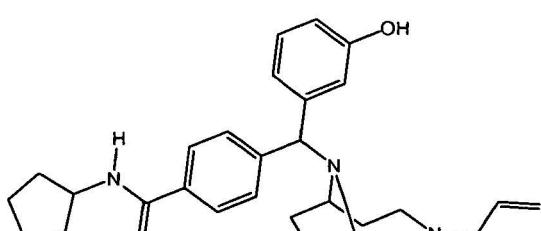
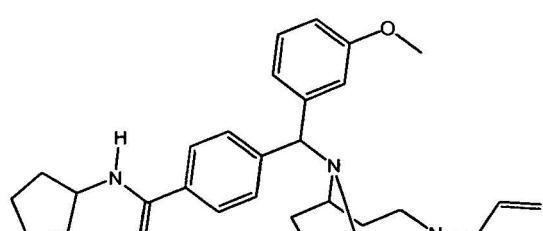
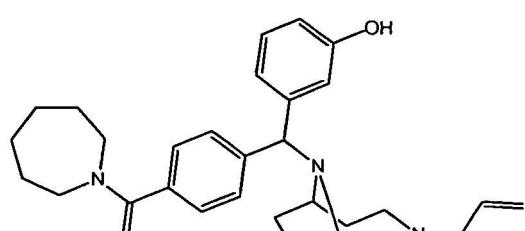
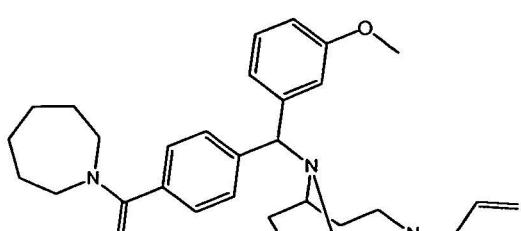
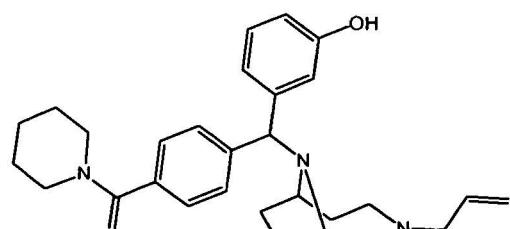
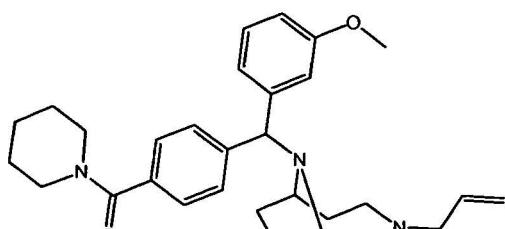
(I-IVh)

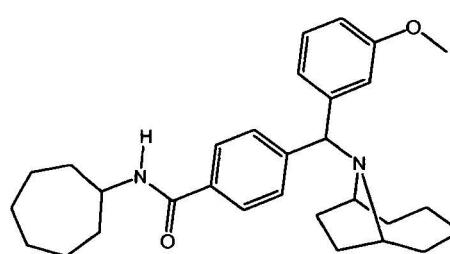


(I-Vh)

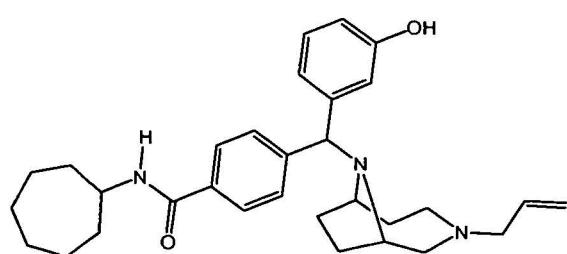


(I-VIh)

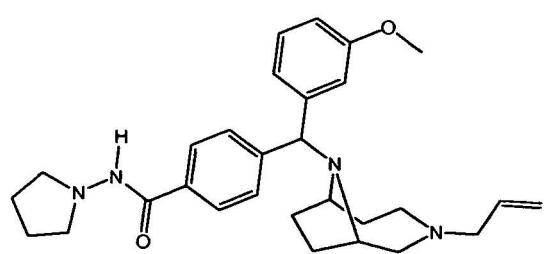




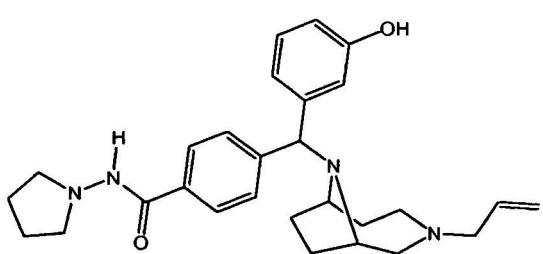
(I-XVh)



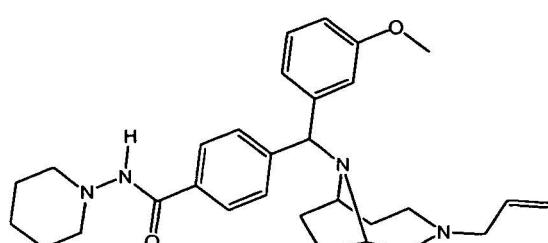
(I-XVIh)



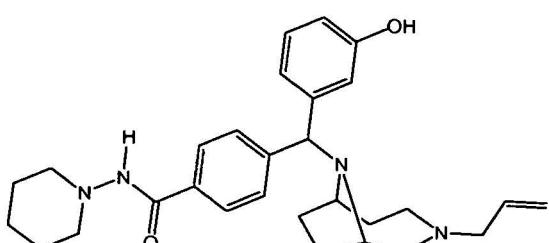
(I-XVIIh)



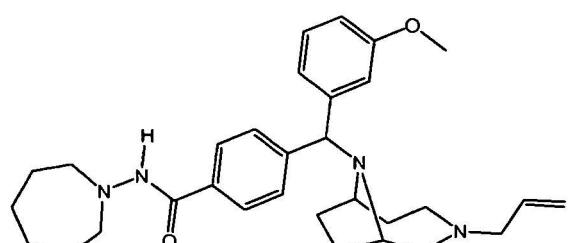
(I-XVIIIh)



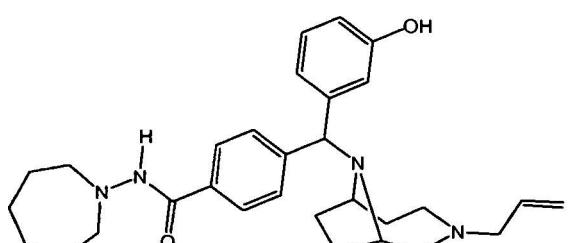
(I-XIXh)



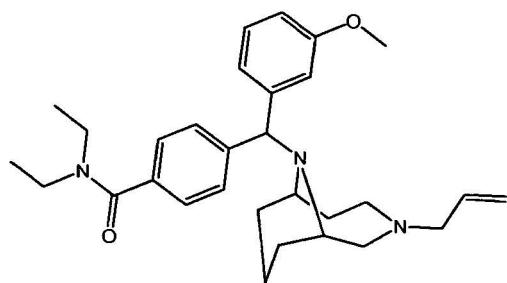
(I-XXh)



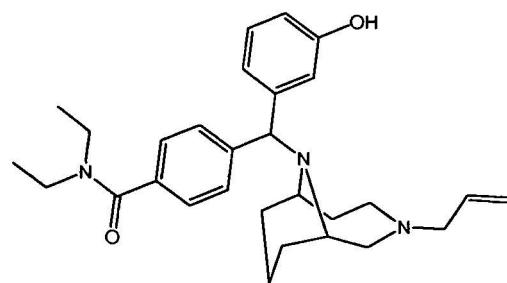
(I-XXIh)



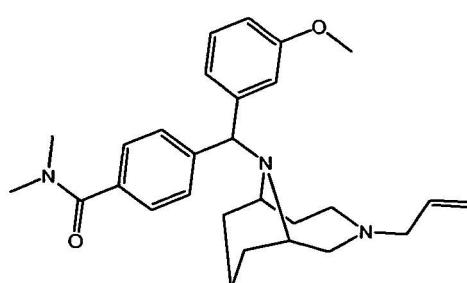
(I-XXIIh)



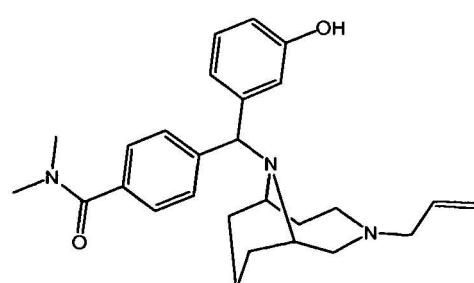
(I-IIi)



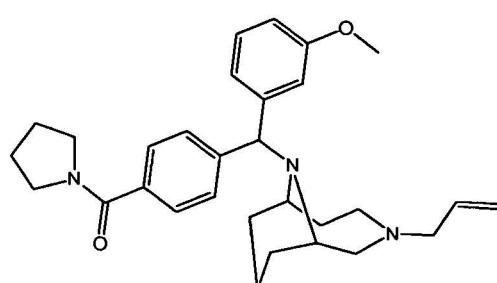
(I-IIii)



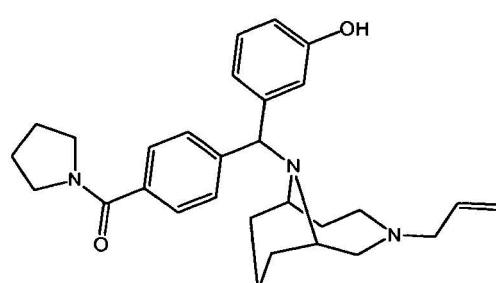
(I-IIIi)



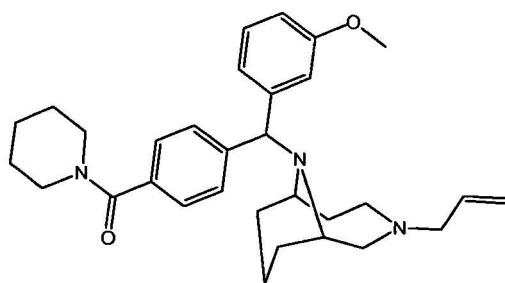
(I-IVi)



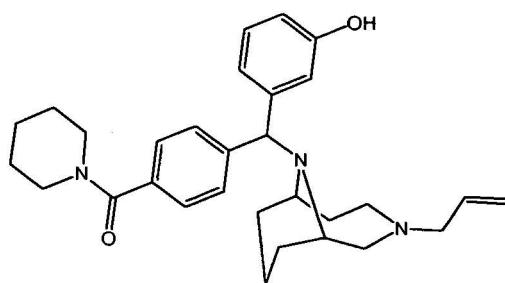
(I-Vi)



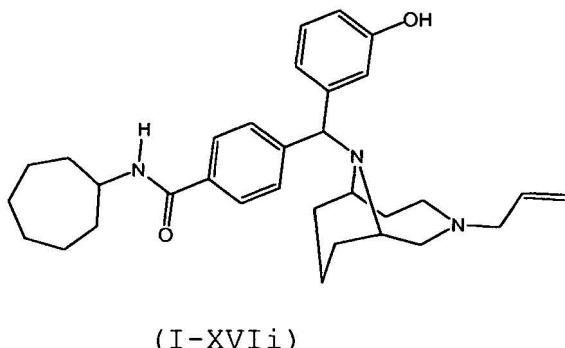
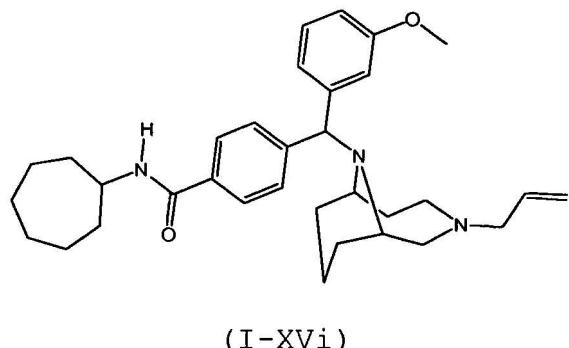
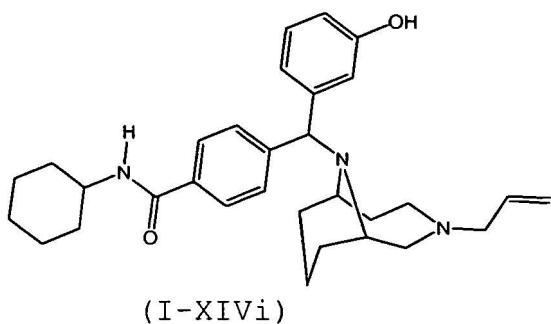
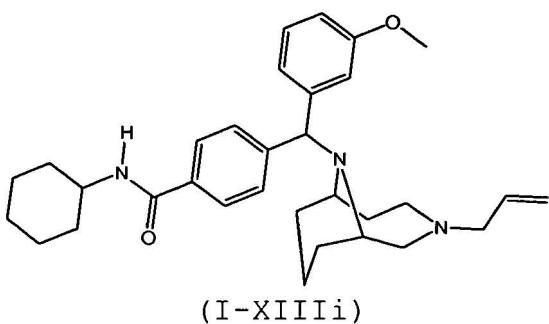
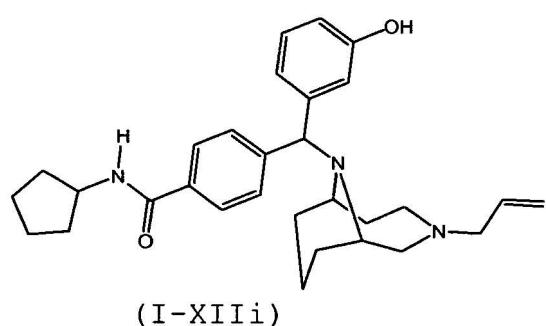
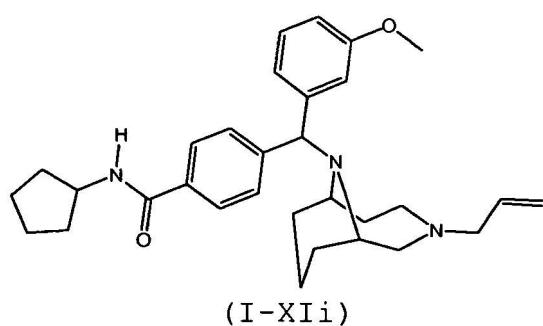
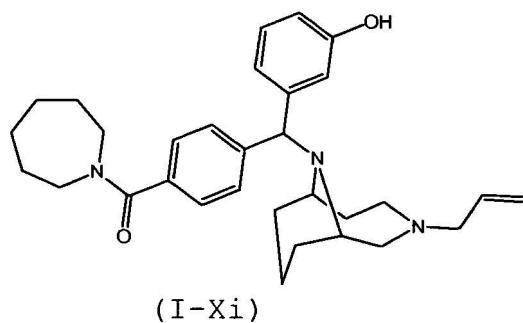
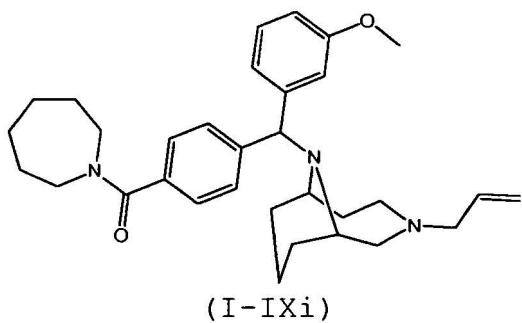
(I-VIIi)

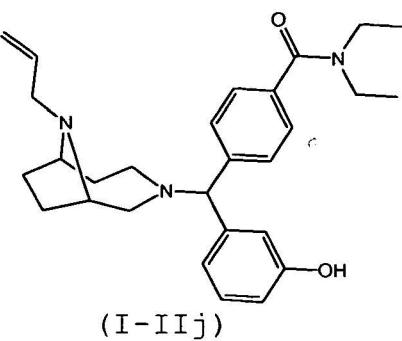
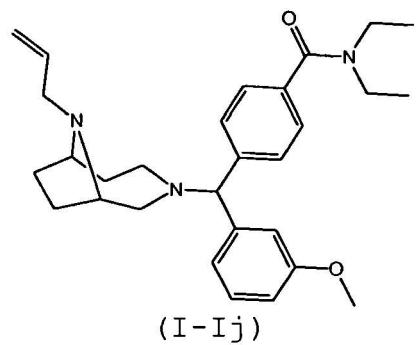
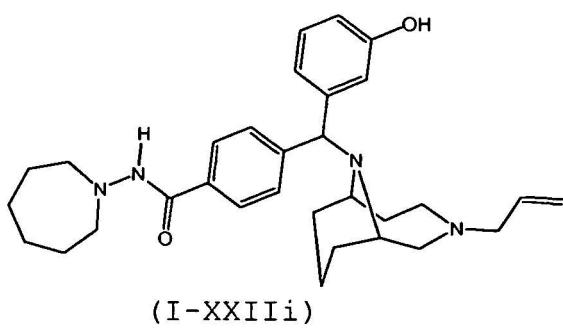
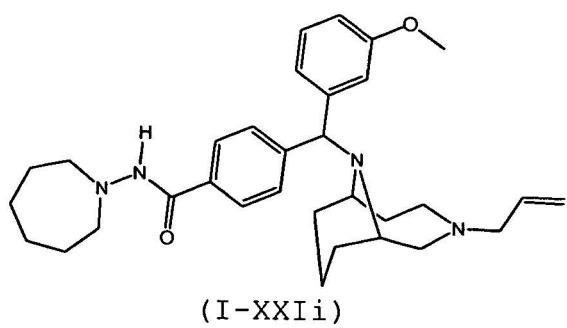
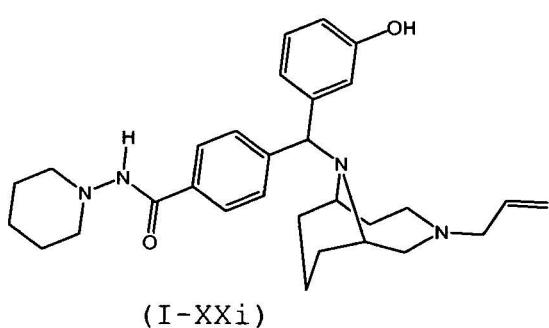
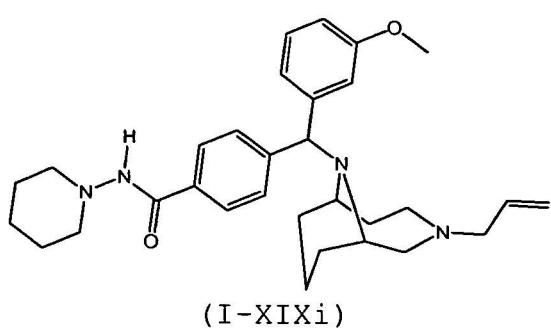
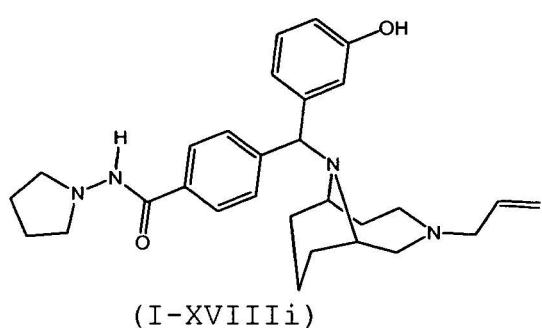
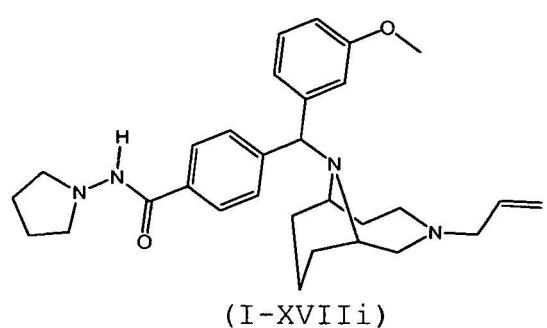


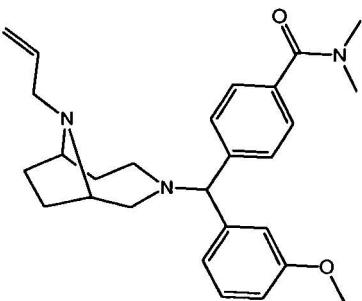
(I-VIIi)



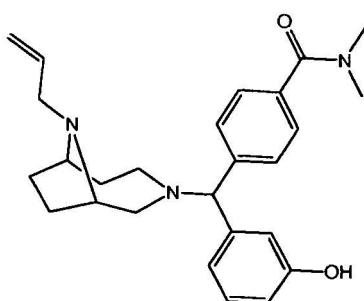
(I-VIIIi)



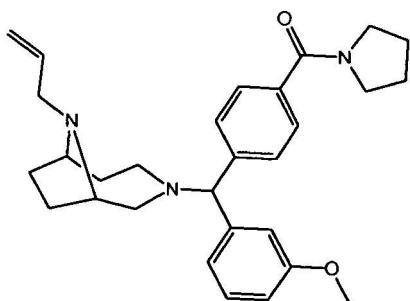




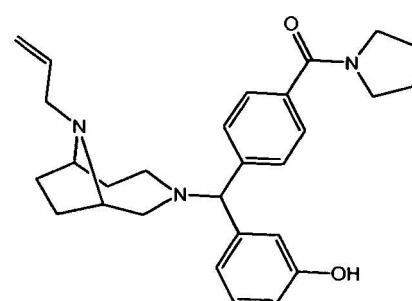
(I-IIIj)



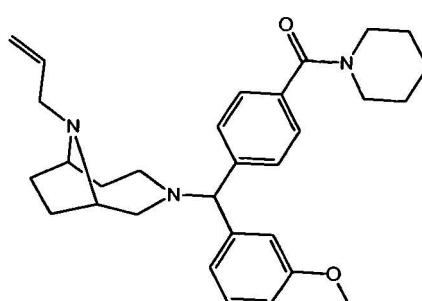
(I-IVj)



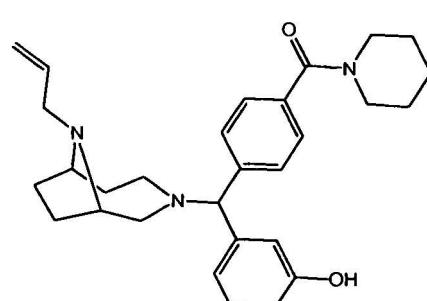
(I-Vj)



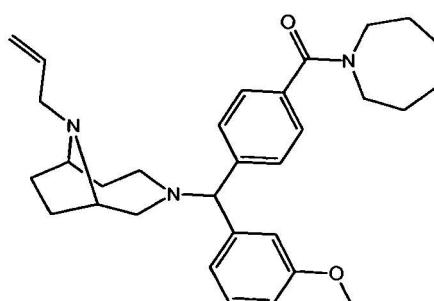
(I-VIj)



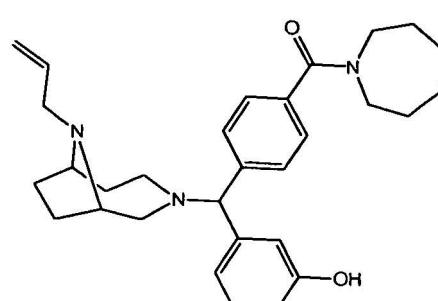
(I-VIIj)



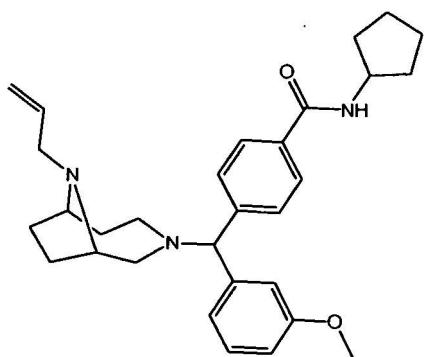
(I-VIIIj)



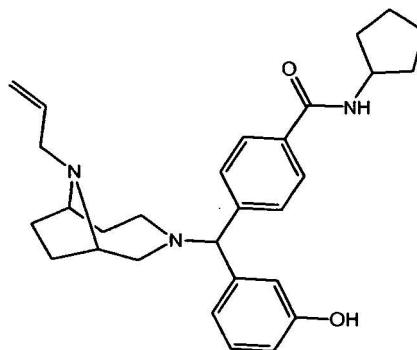
(I-IXj)



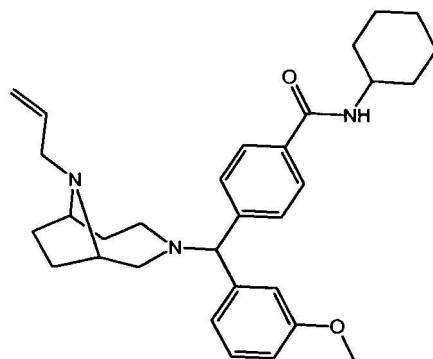
(I-Xj)



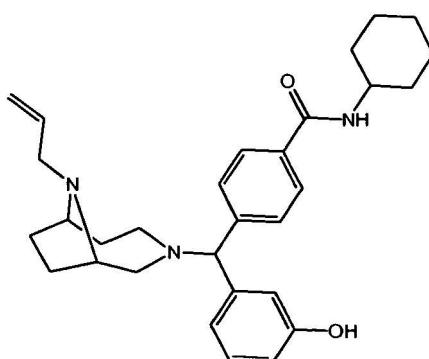
(I-XIIj)



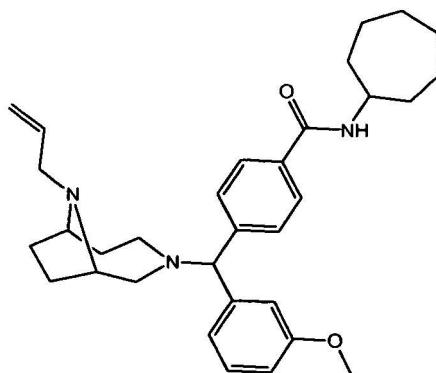
(I-XIIIj)



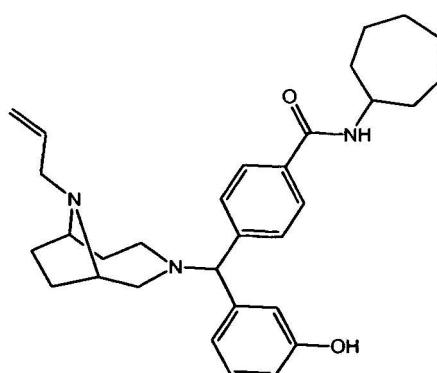
(I-XIIIIf)



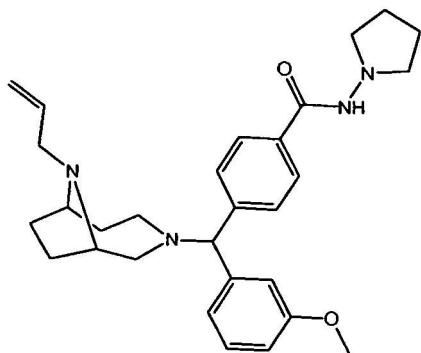
(I-XIVj)



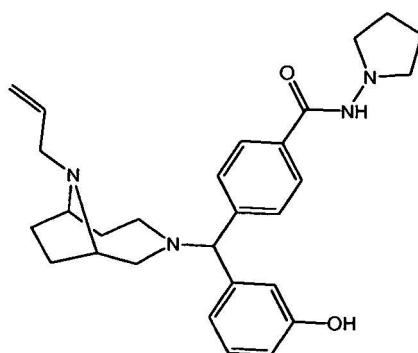
(I-XVj)



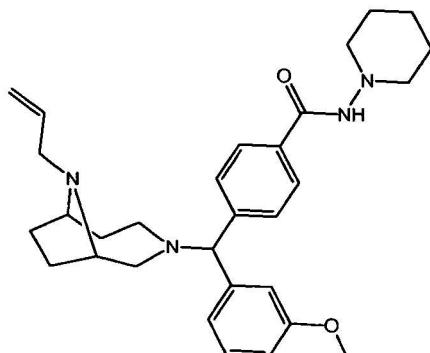
(I-XVIj)



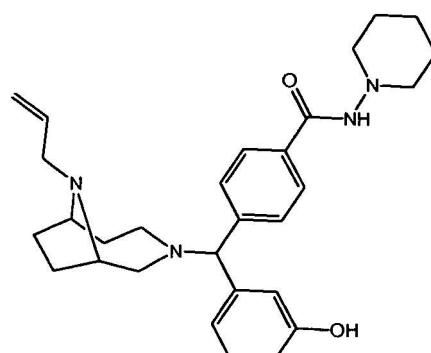
(I-XVIIj)



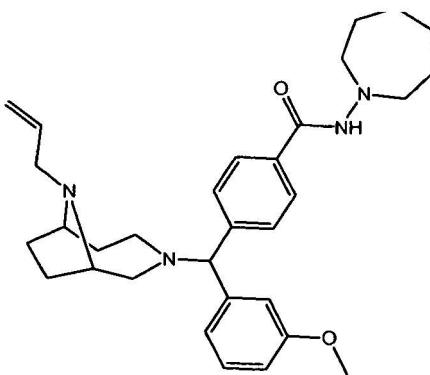
(I-XVIIIj)



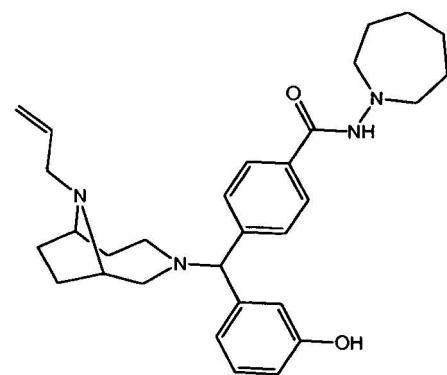
(I-XIXj)



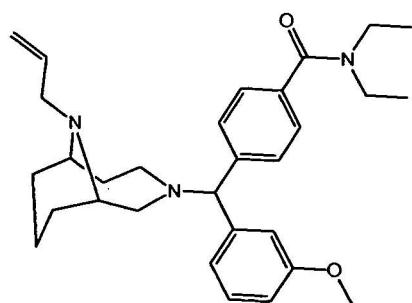
(I-XXj)



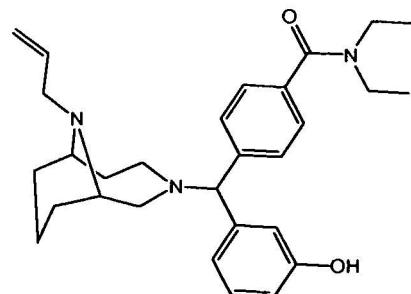
(I-XXIj)



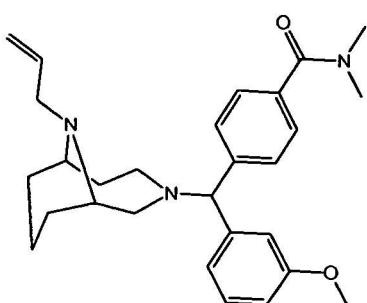
(I-XXIIj)



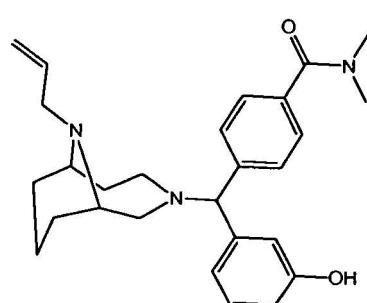
(I-IIk)



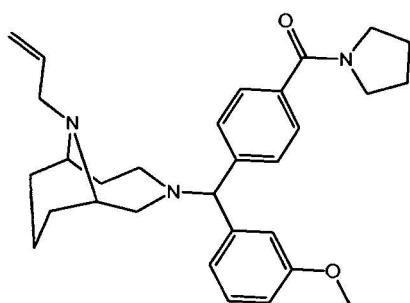
(I-IIIk)



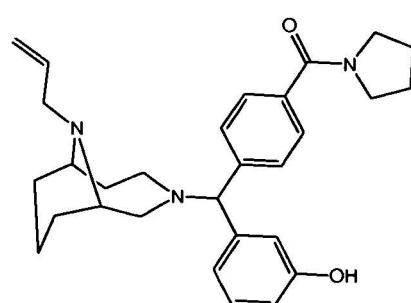
(I-IIIIk)



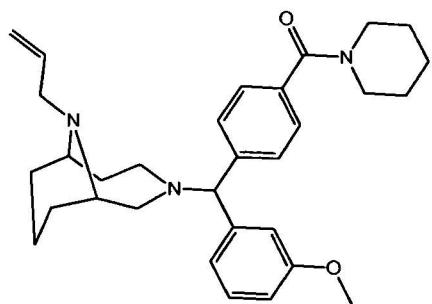
(I-IVk)



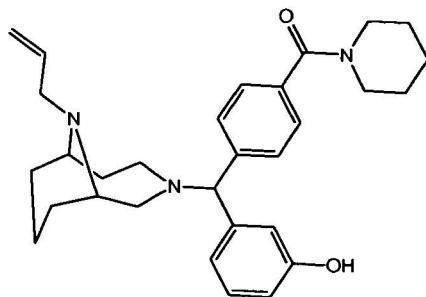
(I-Vk)



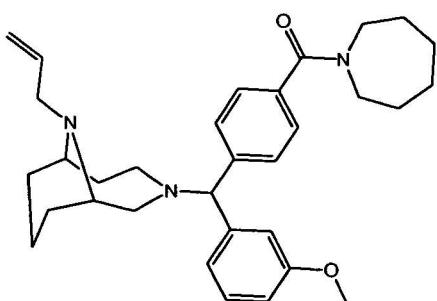
(I-VIk)



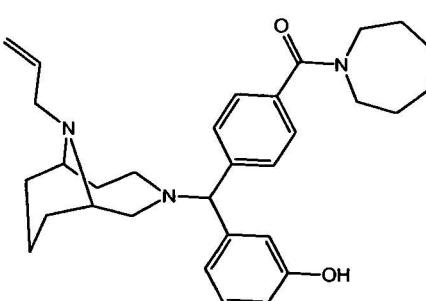
(I-VIIIk)



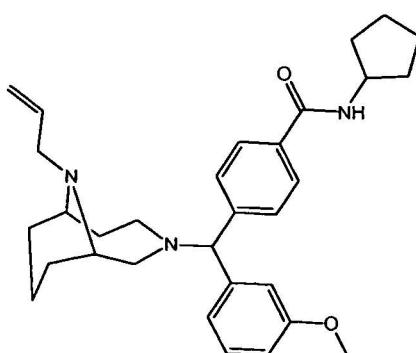
(I-VIIIIk)



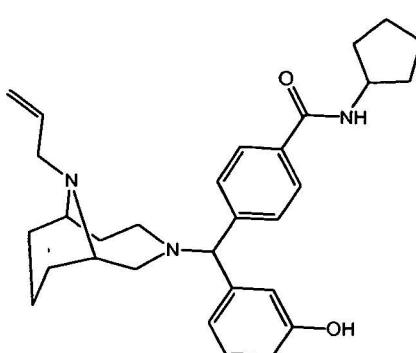
(I-IXIk)



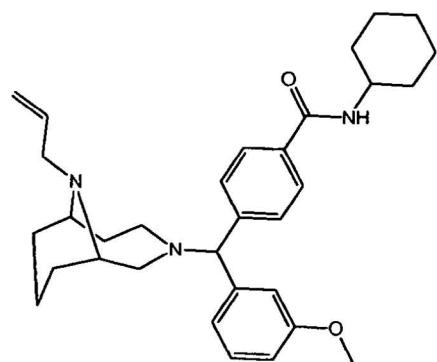
(I-XIk)



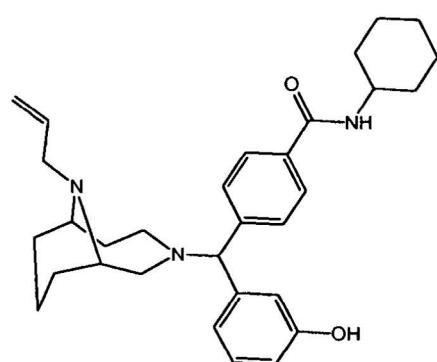
(I-XIk)



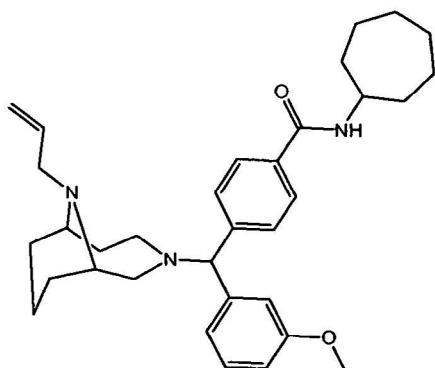
(I-XIIIk)



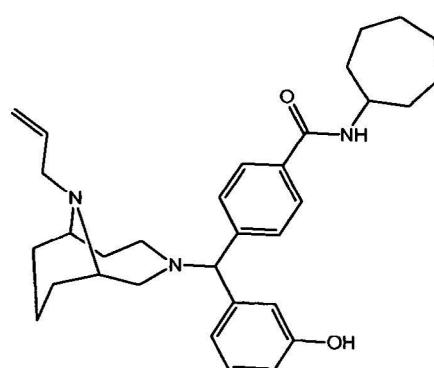
(I-XIIIk)



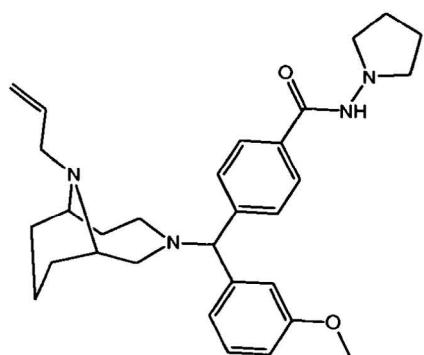
(I-XIVk)



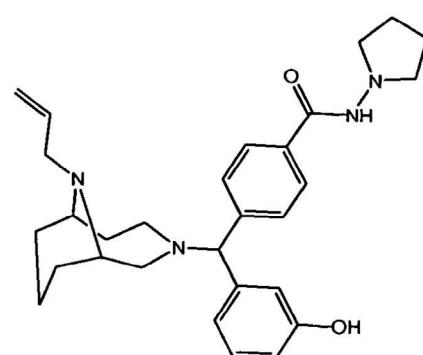
(I-XVk)



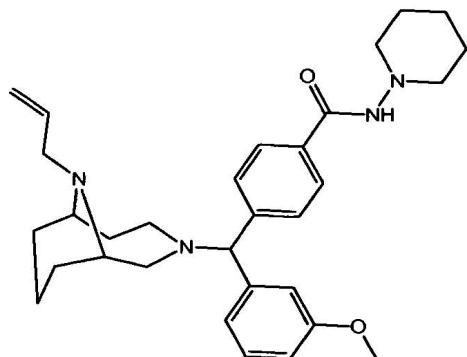
(I-XVIk)



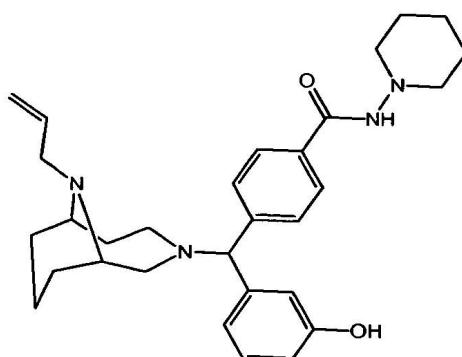
(I-XVIIIk)



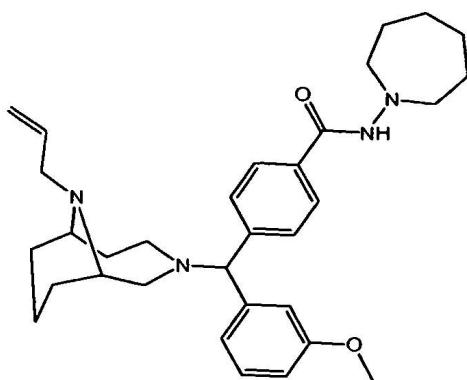
(I-XVIIIk)



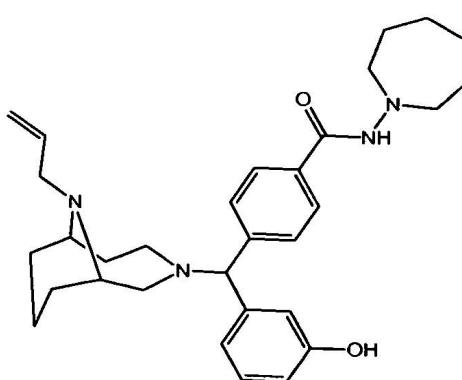
(I-XIXk)



(I-XXXk)



(I-XXIk)



(I-XXIIk)

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención muestran la combinación anterior de propiedades, es decir, elevada afinidad, elevada selectividad y elevada actividad para los receptores de opioide δ , efectos secundarios reducidos en comparación con los compuestos que presentan afinidad y selectividad para los receptores de opioide μ , en particular la morfina.

Tal como se ha indicado anteriormente, los hidratos, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), los cuales comprenden los diferentes isómeros (isómeros cis y trans, isómeros ópticos en el caso de que se encuentren presentes uno o más centros quirales en los compuestos) y las mezclas de los mismos de los compuestos de fórmula (I), son un objeto adicional de la presente invención. El significado de los términos hidrato y solvato es bien conocido por el experto en la materia. En particular, el término "hidrato" se refiere a un compuesto que contiene una o más moléculas de agua de hidratación, generalmente entre 1 y 10 moléculas de agua. El término "solvato" se refiere a un compuesto que contiene una o más moléculas de un solvente diferente del agua.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales obtenidas mediante tratamiento de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánico o inorgánicos aceptables desde un punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, pueden mencionarse hidrocloruros, sulfatos, fumaratos, oxalatos, citratos, hidrogenosulfatos, succinatos y paratoluensulfonatos. Ver el volumen: "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", vol. II, página 1457, 1995.

Los metabolitos derivados de la administración en el ser humano y en animales de los compuestos de fórmula (I) son un objetivo adicional de la presente invención, excluyendo los metabolitos finales tales como el agua, CO₂ y NH₃.

El solicitante inesperadamente ha encontrado que el compuesto de fórmula (I) de la invención presenta una afinidad *in vitro* y/o *in vivo* para los receptores de opioide, en particular elevadas afinidad y selectividad para los receptores de opioide δ , con menores efectos secundarios que la morfina y que otros compuestos que presentan afinidad para los receptores de opioide μ . Además, inesperadamente el solicitante ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) de la invención, administrados conjuntamente con los compuestos que presentan afinidad y selectividad para los

receptores de opioide μ y/o la morfina son capaces de reducir los efectos secundarios de ésta última, sin afectar negativamente a la actividad terapéutica de estos últimos compuestos, preferentemente incrementando y/o prolongando en el tiempo dichos efectos.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden proporcionar, de hecho, una sinergia de acción con los compuestos que presentan actividad y selectividad para los receptores de opioide μ , en particular los compuestos agonistas opioidérgicos μ tales como la morfina.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) de la invención presentan una elevada afinidad para los receptores de opioide δ , en particular presentan una afinidad, expresada como $K_d < 400$ nM, más preferentemente < 200 nM, todavía más preferentemente < 100 nM. Los compuestos (I) de la invención presentan además una elevada selectividad para los receptores de opioide δ , en particular presentan proporciones de selectividad expresadas como la proporción:

K_{δ} / K_{μ}

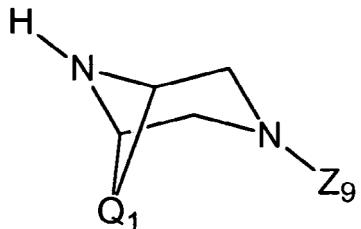
K_{δ} / K_{μ}

- 15 inferiores a 0,20, más preferentemente inferiores a 0,10, y todavía más preferentemente inferiores a 0,08.

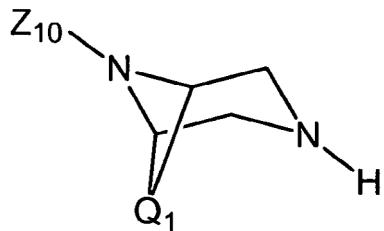
Un objetivo adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I). En el caso de que el sustituyente R^2 de los compuestos de fórmula (I) no contenga grupos OH, el procedimiento comprende las etapas siguientes:

- 20 a) alquilación del átomo de nitrógeno unido a un átomo de hidrógeno de los compuestos diazabicíclicos o diazatricíclicos siguientes que presentan las fórmulas D1'-D6', en las que el otro átomo de nitrógeno se sustituye con los grupos protectores Z_9 o Z_1 :

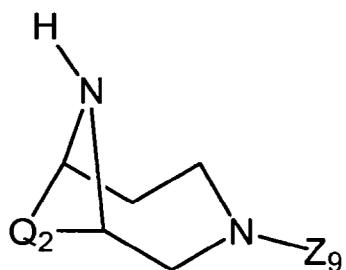
25



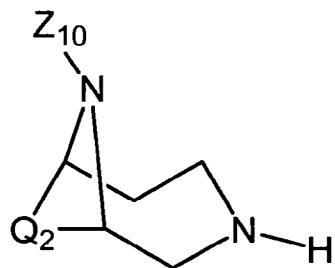
(D1')



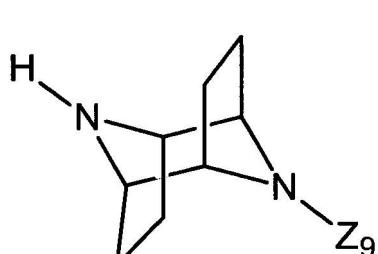
(D2')



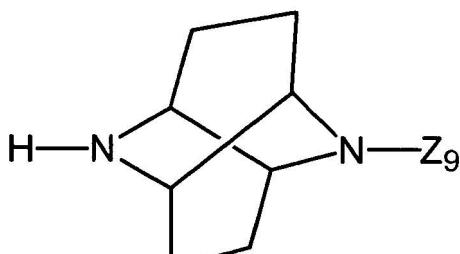
(D3')



(D4')



(D5')



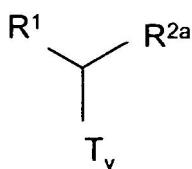
(D6')

en los que:

- 5 Q₁ es tal como se ha definido anteriormente, en el compuesto de fórmula (I), en el caso de que D₁ presente el significado de D₁ y t=1, Q₂ es igual a Q₁ aunque excluyendo -CH₂-Z₉ y Z₁₀ son grupos protectores del átomo de nitrógeno,

por un compuesto alquilante de fórmula (II'):

10



(II')

- 15 en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente, R^{2a} presenta el mismo significado que R², aunque excluyendo fenilo sustituido con por lo menos uno o más grupos OH, T_y es un grupo saliente, y obteniendo los compuestos de fórmula (I'):

A₁-D₁-T₂ (I')

- 20 20 en la que A₁ y D₁ son tal como se ha definido anteriormente y T₂ presenta el significado de Z₉ o Z₁₀, b) desprotección del átomo de nitrógeno sustituido con los grupos Z₉ o Z₁₀, obteniendo los compuestos de fórmula (I), en la que T₁ es H:

A₁-D₁-H (I)

- 25 25 c) sustitución del átomo de hidrógeno unido al nitrógeno del compuesto A₁-D₁-H mediante reacción con un compuesto de fórmula T₁-T_x, en la que T₁ es tal como se ha definido anteriormente y T_x es un grupo saliente, obteniendo los compuestos de fórmula (I), en la que T₁ es diferente de H, en la que, en el caso de que en los compuestos de fórmula (I) deseados T₁=H, se omite la etapa c.

- 30 30 En la etapa a), la reacción de alquilación preferentemente se lleva a cabo bajo condiciones anhidras en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico, mediante operación en un solvente orgánico inerte tal como acetonitrilo. Preferentemente la reacción se lleva a cabo bajo refluxo, preferentemente durante 40 a 80 horas. Preferentemente los grupos protectores Z₉ y Z₁₀ se seleccionan de entre bencilo, metilo, tercbutoxicarbonilo (BOC) o carboxibencilo (CBZ). Preferentemente, el grupo saliente T_y de fórmula (II') se selecciona de entre halógeno, mesilo o tosilo.

- 35 40 En la etapa b), la desprotección del átomo de nitrógeno unido a los grupos protectores Z₉ o Z₁₀ puede llevarse a cabo mediante la utilización de las reacciones conocidas de la técnica en relación al grupo protector específico. Por ejemplo, la eliminación de un grupo protector bencilo puede llevarse a cabo mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica sobre Pd/C. La eliminación de un grupo protector metilo puede llevarse a cabo, por ejemplo, con 2,2,2-tricloroetilcloroformato con formación carbamato y el posterior tratamiento con metal cinc en ácido acético. La eliminación de un grupo protector BOC puede llevarse a cabo mediante la utilización de ácidos fuertes, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido hidroclórico. La eliminación de un grupo protector CBZ puede llevarse a cabo mediante cada una de las reacciones de desprotección indicadas anteriormente para el bencilo o BOC.

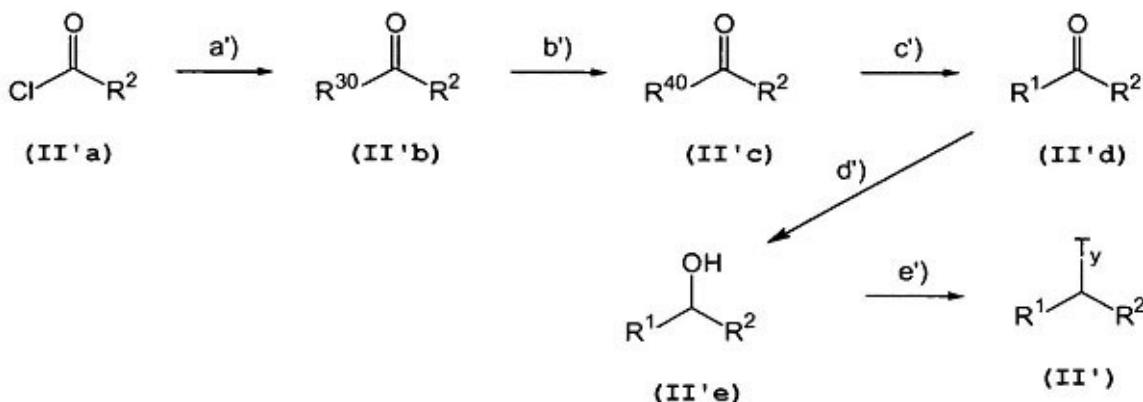
En la etapa c), los grupos salientes T_x preferentemente se seleccionan de entre halógeno, mesilo o tosilo. La reacción preferentemente se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, preferentemente bajo condiciones anhidras, tal como acetona anhidra, preferentemente bajo reflujo durante 8 a 20 horas.

- 5 En el caso de que, en los compuestos de fórmula (I), el sustituyente R^2 contenga uno o más grupos OH, dichos compuestos pueden obtenerse mediante un procedimiento que comprende, en secuencia, las etapas siguientes: etapa a), etapa b), etapa c), realizadas tal como se ha indicado anteriormente, rindiendo un compuesto de fórmula (I), en la que, en R^2 , en lugar de grupos OH se encuentran grupos GS, estables bajo las condiciones de reacción adoptadas en las etapas anteriormente indicadas, seleccionados de entre los siguientes: halógeno, NO_2 , OR^6 , NHR^5 o NR^6R^7 , en los que R^5 , R^6 y R^7 son tal como se ha definido anteriormente, etapa d) conversión de los grupos GS en grupos hidroxilo mediante reacciones conocidas, obteniendo los compuestos de fórmula (I), en la que el sustituyente R^2 contiene uno o más grupos OH.

10 Preferentemente, GS es el grupo OR^6 , más preferentemente metoxilo. En este último caso, la conversión de los grupos GS en grupos OH se produce, por ejemplo, con ácidos minerales o ácidos de Lewis. Se utiliza, por ejemplo, HCl concentrado o tribromuro de boro. En el caso de que se utilice tribromuro de boro, la reacción preferentemente se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano, mediante la operación a temperaturas bajas, por ejemplo comprendidas entre 0°C y 5°C.

- 15 20 Los compuestos diazabacicílicos o diazatricíclicos que presentan fórmulas entre D1' y D6' utilizadas en el procedimiento de la presente invención son compuestos conocidos. En particular, los compuestos que presentan las fórmulas (D1') y (D2') y los métodos de preparación de los mismos se describen en la patente US nº 5.672.601 y en las solicitudes de patente US nº 2003/195.217 y WO nº 2005/108.402. Los compuestos que presentan las fórmulas (D3') y (D4') y los métodos de preparación de los mismos se describen en la patente US nº 7.358.243. Los compuestos de fórmulas (D5') y (D6') y los métodos de preparación de los mismos se describen en la patente US nº 6.127.362.

25 30 Los compuestos alquilantes de fórmula (II') pueden obtenerse siguiendo métodos conocidos de la técnica, en particular los descritos por S.N. Calderon *et al.*, J. Med. Chem. 37:2125-2128, 1994, y J. Med. Chem. 40:695-704, 1997. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II'), en la que R1 presenta los grupos sustituyentes $\text{C(O)R}'$, $\text{C(O)OR}'$, $\text{C(O)NHR}'$, $\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$ en la posición para, pueden prepararse según el Esquema 1 proporcionado posteriormente en la presente memoria.



Esquema 1

- 35 en el que:

en la etapa a'), la benzofenona de fórmula (II'b), en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente y R^{30} es fenilo que presenta en la posición para un grupo metilo, se obtiene haciendo reaccionar cloruro de benzoilo de fórmula (II'a) con tolueno en presencia de tricloruro de aluminio (AlCl_3) en diclorometano a temperatura ambiente.

en la etapa b'), el grupo metilo del sustituyente R^{30} se oxida formando un ácido carboxílico. En esta etapa, se obtiene el compuesto (II'c), en el que R^2 es tal como se ha definido anteriormente y R^{40} es un fenilo con un grupo COOH en posición para. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante, por ejemplo permanganato potásico, a la temperatura de reflujo en una solución hidroalcohólica, por ejemplo a la temperatura de 90°C en una mezcla de etanol/agua 1:1 volumen/volumen.

En la etapa c'), el grupo COOH de R^{40} se convierte en los grupos $\text{C(O)R}'$, $\text{C(O)OR}'$, $\text{C(O)NHR}'$, $\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$, tal como se ha definido anteriormente en R^1 , según métodos conocidos de la técnica, obteniendo el compuesto (II'd), en el que R^1 y R^2 son tal como se ha definido anteriormente.

En la etapa d'), los alcoholes de fórmula (II'e) se obtienen mediante reducción del grupo carbonilo $R^1-\text{C(O)-R}^2$ de

- fórmula (II'd) con un agente reductor, por ejemplo borohidruro sódico, en un solvente orgánico, tal como metanol o una mezcla de etanol/agua, por ejemplo mediante la utilización de una mezcla de etanol/agua 1:1 volumen/volumen, en la etapa e'), los alcoholes de fórmula (II'e) se tratan con HCl concentrado o con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, obteniendo el compuesto de fórmula (II'), en la que Ty es un grupo saliente definido anteriormente en la presente memoria.
- En la etapa c'), la conversión del grupo COOH en los grupos C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴ tiene lugar mediante la reacción del ácido (II'c) con las aminas de la fórmula NH₂R' o NHR³R⁴, respectivamente, en las que R', R³ y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (EDC).
- En la etapa c'), la conversión del grupo COOH en grupos C(O)OR' tiene lugar mediante la reacción del ácido de fórmula (II'c) con un alcohol de fórmula R'-OH, en la que R' es tal como se ha definido anteriormente. En la etapa c'), la conversión del grupo COOH en los grupos C(O)R' tiene lugar mediante la reacción del ácido de fórmula (II'c) con N,O-dimetilhidroxilamina, por ejemplo en el hidrocloruro, obteniendo una amida de Weinreb, y haciendo reaccionar ésta última con compuestos organometálicos R'-M, en los que M es, por ejemplo, litio, Mg-Cl, Mg-Br, siendo R' tal como se ha definido anteriormente.
- Un objetivo adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) para la utilización a modo de medicamento.
- La presente invención se refiere además a la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de composiciones farmacéuticas para enfermedades y trastornos en mamíferos y en seres humanos, de enfermedades y trastornos en los que participan receptores de opioides, más preferentemente en los que participan los receptores de opioide δ. De esta manera se obtiene una terapia profiláctica en mamíferos y en seres humanos para las enfermedades anteriormente indicadas.
- Un objetivo adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I).
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen los compuestos de fórmula (I) en una cantidad necesaria para la aplicación farmacéutica específica.
- En las composiciones farmacéuticas, el compuesto de fórmula (I) puede encontrarse presente sin modificación o en forma de sal o solvato, o también como isómero, tal como, por ejemplo, isómero cis o trans, o como isómero óptico en el caso de que los compuestos de fórmula (I) contengan uno o más centros quirales.
- Los aditivos contenidos en las composiciones farmacéuticas son excipientes, portadores, pigmentos, conservantes, aromas, etc., el uso de los cuales es conocido en el campo farmacéutico. Las cantidades utilizadas de dichos aditivos y excipientes diversos son las conocidas para las aplicaciones específicas.
- Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, subcutánea, sublingual, intramuscular, intravenosa, tópica, transdérmica, rectal, oftálmica, intranasal, vaginal e intraperitoneal.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden, por ejemplo, dispersiones, soluciones, emulsiones, microemulsiones, polvos, micropartículas, nanopartículas, cápsulas, aerosol, supositorios, tabletas, jarabes, elixires, cremas, geles, pomadas, apósitos, espumas, etc. Ver, por ejemplo, las descritas en la solicitud de patente WO nº 2004/011.468, incorporada como referencia en la presente memoria.
- Las composiciones farmacéuticas pueden obtenerse según los procedimientos conocidos de la técnica farmacéutica. Por ejemplo, pueden obtenerse siguiendo los procedimientos indicados en la patente US nº 6.028.084, incorporada como referencia en la presente memoria.
- Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse además mediante la utilización de los métodos y de los aditivos indicados en la solicitud de patente US nº 2003/0003.145, incorporada como referencia en la presente memoria. En dichas formulaciones, puede utilizarse alquilsulfato sódico u otro surfactante utilizado comúnmente en el campo farmacéutico.
- Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas, utilizables para la administración oral de los compuestos de fórmula (I), sus isómeros o los hidratos o solvatos correspondientes o sales farmacéuticamente aceptables, están constituidas de: 0,5% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (I), incluyendo todos los diferentes isómeros y las mezclas correspondientes o un hidrato o solvato o sal farmacéuticamente aceptable correspondiente; 0,05% a 0,5% en peso de alquilsulfato sódico u otro surfactante; 2,5% a 10% en peso de un agente desintegrante, tal como celulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros derivados de celulosa. En la totalidad de dichas formulaciones, la suma del principio activo y los demás excipientes habituales, además de los indicados anteriormente, da lugar al 100% de la composición.
- Las formulaciones farmacéuticas, utilizables para la administración tanto oral como intraocular, pueden comprender

- los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, incluyendo las sales de los mismos e hidratos y solvatos, conjuntamente con la hidroxipropilmetilcelulosa. En particular, pueden comprender 0,1% a 20% de los compuestos de fórmula (I) y 0,5% a 10% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), siendo la diferencia hasta 100% en peso de la composición, de los excipientes farmacéuticos habituales en dichas formulaciones para el uso en el ser humano.
- 5 Las formulaciones farmacéuticas específicas para la administración oral en forma de cápsulas o tabletas, aparte de los compuestos de fórmula (I) y la hidroxipropilmetilcelulosa, pueden comprender otros excipientes, tales como, por ejemplo, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y óxido de titanio. En dichas preparaciones, la HPMC puede encontrarse presente en la cápsula o tableta y/o en la cáscara de la tableta, en caso de encontrarse presente.
- 10 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, las obtenibles partiendo de emulsiones o microemulsiones, en las que los compuestos de la invención, en presencia de surfactantes y otros aditivos, se mezclan con una fase acuosa y opcionalmente con una fase aceitosa.
- 15 Es un objetivo adicional de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas en forma de microemulsiones o emulsiones, o que comprenden microemulsiones o emulsiones, que comprenden los componentes siguientes (% en peso):
- 20 S) entre 0,01% y 95% de uno o más compuestos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de entre las clases siguientes:
- surfactantes seleccionados de entre no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos, opcionalmente que contienen átomos de flúor,
 - polímeros (Pol) que forman estructuras organizadas, tales como agregados, micelas, cristales líquidos y vesículas en el líquido en el que se solubilizan,
- 25 O) entre 0% y 95% de uno o más aceites seleccionados de entre las clases siguientes de compuestos farmacéuticamente aceptables:
- 30 -ésteres de ácidos C₄-C₃₂, que opcionalmente contienen una o más insaturaciones de tipo etileno,
- 35 -ácidos C₄-C₃₂, que opcionalmente contienen una o más insaturaciones de tipo etileno, que se encuentran incluidos en la composición en el caso de que el pH se encuentre comprendido entre 3 y 5,
- PA) entre 0,001% y 90% de compuestos de fórmula (I), AD) entre 0% y 60% en peso de uno o más compuestos seleccionados de entre las clases siguientes:
- 40 -modificadores de la polaridad de la fase acuosa y/o aceitosa, -modificadores de la curvatura de la película de componente S), -cosurfactantes,
- WA) entre 0,001% y 99,9% de agua o de una solución acuosa salina, opcionalmente tamponada, siendo la suma de los componentes igual a 100%.
- 45 Las composiciones de la invención en forma de microemulsiones son limpias y transparentes, preferentemente líquidas. En el caso de que la viscosidad sea muy elevada, las microemulsiones de la invención se encuentran en una forma de gel, opcionalmente formadas de cristales líquidos, tales como cristales líquidos lamelares, hexagonales o cúbicos.
- 50 En el componente S), los surfactantes que contienen átomos de flúor pueden presentar cadenas (per)fluoradas, por ejemplo cadenas (per)fluoropolíéter.
- 55 Los líquidos en los que los polímeros del componente S) se encuentran solubilizados formando las estructuras organizadas son agua y/o aceite. Los tipos de aceites utilizables se mencionan posteriormente y pueden ser de origen tanto natural como sintético.
- 60 El término "microemulsión" se refiere a un sistema constituido de dos o más fases inmiscibles entre sí, siendo dicho sistema transparente e isotrópico, comprendiendo por lo menos una fase acuosa y por lo menos una fase aceite, en el que las diversas fases son estabilizadas por el componente S), opcionalmente en presencia de uno o más compuestos AD), por ejemplo cosurfactantes. Ver, por ejemplo, R.K. Mitra, Physicochemical investigations of microemulsification of eucalyptus oil and water using mixed surfactants (AOT+ Brij-35) y butanol, J. Colloid and Interface Science 283:565-577, 2005. La fase aceite en las microemulsiones para la utilización farmacéutica puede consistir del principio activo, en el caso de que el compuesto presente un carácter lipofílico, siendo de esta manera insoluble en agua o en una fase acuosa.
- 65 El término "emulsión" se refiere a un sistema formado de los mismos componentes de la microemulsión, aunque el sistema presenta una apariencia opalescente o lechosa o también puede presentar una apariencia cremosa.

Se describen posteriormente en la presente memoria los procedimientos para preparar las microemulsiones o las emulsiones de la presente invención.

- 5 Las microemulsiones o emulsiones preferentes según la presente invención presentan la composición siguiente (% en peso):
- Componente S) de 0,01 a 90%,
 - Componente O) de 0 a 90%,
 - Componente PA) de 0,001 a 50%,
- 10 -Componente AD) de 0 a 30%,
- Componente WA) de 0,1 a 99,9%,
- siendo la suma de los componentes igual a 100%.
- 15 Las microemulsiones o emulsiones más preferentes presentan la composición siguiente (% en peso):
- Componente S) de 0,01% a 80%,
 - Componente O) de 0% a 70%,
 - Componente PA) de 0,05% a 40%,
- 20 - Componente AD) de 0% a 20%,
- Componente WA) de 0,01% a 99,9%,
- siendo la suma de los componentes igual a 100%.
- 25 Las microemulsiones o emulsiones todavía más preferentes presentan la composición siguiente (% en peso):
- Componente S) de 0,01 a 70%,
 - Componente O) de 0,01 a 50%,
 - Componente PA) de 0,05 a 30%,
- 30 - Componente AD) de 0% a 15%,
- Componente WA) de 20% a 99,9%,
- siendo la suma de los componentes igual a 100%.
- 35 Los surfactantes preferentes componente (S) son los no iónicos y los aniónicos. Entre los surfactantes no iónicos son más preferentes los que contienen cadenas de polioxialquíleno, preferentemente las cadenas de polioxietileno. A título de ejemplo pueden mencionarse los siguientes:
- 40 aceite de ricino polioxilo 35, conocido, por ejemplo, por la marca comercial Cremophor® EL (BASF), preparado mediante etoxilado del aceite de ricino,
- aceite de ricino polioxilo 40, conocido, por ejemplo, por la marca comercial Cremophor® RH40 (BASF), preparado mediante etoxilado del aceite de ricino hidrogenado,
- 45 15-hidroxiestearato de polietilenglicol, conocido, por ejemplo, por la marca comercial Solutol® HS15 (BASF), preparada mediante reacción de 15 moles de óxido de etileno con 1 mol de ácido 12-hidroxisteárico,
- polisorbato de polioxietileno, tal como Tween® 80, Tween® 20, Tween® 60, Tween® 85,
- 45 ésteres de sorbitán de ácidos grasos, tales como monolaurato de sorbitán y monoestearato de sorbitán (Span® 20 y Span® 60, respectivamente), vitamina E/TPGS: tocoferil propilenglicol 1000 succinato, polioxietilén éteres de ácidos grasos, tales como los de la serie Brij®, quali Brij® 35, Brij® 76 y Brij® 98,
- 50 PEG-12-aciloxi-estearatos; ver, por ejemplo, C.E. McNamee *et al.*, Physicochemical Characterization of PEG 1500-12-acyloxy-stearate micelles and liquid crystalline phases, Langmuir 21:8146-8154, 2005; entre ellos pueden mencionarse, por ejemplo, los siguientes:
- mono-12-caprioloixi estearato de PEG-1500 (PEG 1500-C₁₈C₈)
 - mono-12-caprioloixi estearato de PEG-1500 (PEG 1500-C₁₈C₁₀)
- 55 -mono-12-lauroiloixi estearato de PEG-1500 (PEG 1500-C₁₈C₁₂)
- mono-12-miristoiloixi estearato de PEG-1500 (PEG 1500-C₁₈C₁₄)
 - mono-12-palmitoiloixi estearato de PEG-1500 (PEG 1500-C₁₈C₁₆)
- 60 Entre los surfactantes aniónicos pueden mencionarse, por ejemplo, los siguientes: lecitina de soja, (Epikuron® 200), bis-2-etilhexilsulfosuccinato (AOT) y taurocolato sódico.
- Entre los surfactantes catiónicos, pueden mencionarse, por ejemplo, bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) y bromuro de didodecilamonio (DDAB).
- 65 Los polímeros (Pol) que pueden utilizarse como componente S) deben ser solubles en la fase acuosa y/o en la fase aceitosa. El término "soluble" se refiere a que los polímeros deben alcanzar en la fase en la que son solubles

concentraciones por lo menos iguales a las que permiten la formación en dicho solvente de estructuras organizadas tales como agregados, micelas, cristales líquidos y vesículas. La presencia de dichas estructuras organizadas puede detectarse mediante técnicas específicas de la química física de los sistemas dispersos, tales como la dispersión de la luz láser (LLS), la dispersión de neutrones y la microscopía.

- 5 Tal como se ha indicado, los polímeros componente S) pueden utilizarse además en combinación con los surfactantes indicados. Asimismo en este caso, la concentración del polímero solubilizado en la fase líquido debe ser suficiente para conducir a la formación de las estructuras organizadas anteriormente indicadas.
- 10 Los polímeros componente S) son, por ejemplo, polivinilpirrolidona y los copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (Kollidon® 12PF y Kollidon® 17PF -BASF) y los copolímeros en bloque que contienen cadenas de polioxialquieno, preferentemente contienen cadenas de polioxietileno (PEO), tales como, por ejemplo, los copolímeros en bloque PEO con cadenas poloxipropileno (PPO) caracterizadas por estructuras PEO-PPO-PEO (Pluronic® o Poloxamer® o Lutrol® F68 y Lutrol F127, ambos comercializados por Basf).
- 15 En el componente O), los ésteres de ácido orgánico preferentemente se obtienen mediante esterificación del ácido carboxílico correspondiente con un alcohol que presenta una cadena alifática, preferentemente C₁-C₅, o que presenta una cadena polioxietileno, o la esterificación se lleva a cabo con glicerina. En este caso se obtienen monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos.
- 20 A título de ejemplo pueden mencionarse los siguientes:
- 25 glicérido oleoil-macrogol 6 (glicérido poliglucosilado insaturado), comercializado, por ejemplo, bajo la marca comercial Labrafil® 1944 CS (Gattefossé),
- 30 caprilato caprato de propilenglicol (Labrafac® PG, Gattefossé), monoéster de propilenglicol del ácido caprílico (Capmul® PG-8-Abitec), oleato de glicerol (por ejemplo Peceol® Gattefossé), monoglicéridos y diglicéridos de cadena intermedia, por ejemplo glicéridos de ácido cáprico y caprílico (por ejemplo Capmul® MCM (Abitec), Imwitor® 308 (Sasol)), oleato de poliglicerol (por ejemplo Pluro® oleico (Gattefossé)), triglicéridos de ácido cáprico/caprílico (por ejemplo Miglyol® 812 y Miglyol® 810 (Sasol), Labrafac® CC CS (Gattefossé)), butirato de etilo, caprilato de etilo, oleato de etilo, tripalmitina (DYNASAN® 116 - Sasol).
- 35 También pueden utilizarse aceites vegetales de grado farmacéutico que contienen uno o más de los ésteres anteriormente indicados. A título de ejemplo puede mencionarse el aceite de soja.
- 40 Los ácidos componente O) preferentemente son ácido carboxílicos, más preferentemente ácidos grasos.
- Entre los ácidos componente O) puede mencionarse el ácido esteárico, y los ácidos omega-3 y omega-6.
- 45 En el componente AD), los modificadores de la polaridad del agua y/o aceite pueden ser, por ejemplo, los polietilenglicoles. Puede mencionarse Lutrol®E300 y Lutrol®E400 (BASF). También pueden utilizarse alcoholes alifáticos, por ejemplo el etanol.
- 50 En el componente AD), los cosurfactantes pueden ser, por ejemplo, compuestos surfactantes tales como los definidos anteriormente, o alcoholes alifáticos, preferentemente que presentan una cadena con por lo menos 6 átomos de carbono. Puede mencionarse, por ejemplo:
- 55 monolaurato de propilenglicol (Capmul® PG12 o Lauroglycol® 90, ambos de Gattefossé), glicérido caprilocapriol macrogol 8 (glicérido etildiglucosilado saturado) (Labrasol®, Gelucire 44-14 - Gattefossé), monoetil-éter de dietilenglicol (Transcutol® - Gattefossé).
- Las composiciones formadas de microemulsiones son estables en un amplio abanico de temperaturas, generalmente entre 0°C y 80°C, preferentemente entre 4°C y 45°C.
- 60 Las microemulsiones de la presente invención pueden prepararse utilizando un procedimiento que comprende las etapas siguientes:
- (IP) solubilización opcional del compuesto componente PA) en el componente O)
- (IIP) adición del componente S) en el componente PA) o a su solución en el componente O) obtenido en (IP),
- (IIIP) adición opcional del componente AD) a la fase obtenida en (IIP),
- (IVP) adición, bajo agitación, de agua o de solución acuosa salina a la fase obtenida en (IIP) u opcionalmente (IIIP), obteniendo una solución limpida.

Las etapas del procedimiento pueden llevarse a cabo a temperaturas comprendidas en el intervalo de 0°C a 90°C.

5 También pueden obtenerse microemulsiones modificando el orden de implementación de las etapas anteriormente indicadas, o procediendo, por ejemplo, de la manera siguiente:

(IP') solubilización opcional del compuesto componente PA) en el componente O),
 (IIP') adición del componente S) a agua o a una solución acuosa salina,

10 (IIIP') adición opcional del componente AD) a la fase acuosa,

10 (IVP') mezcla bajo agitación del componente PA) o de la solución aceitosa de la etapa (IP') con la fase acuosa de la etapa (IIP') u opcionalmente de la etapa (IIIP').

15 El intervalo de temperaturas en el que se lleva a cabo el procedimiento es el mismo que el indicado anteriormente para las microemulsiones.

15 Las emulsiones de la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

20 (IP'") solubilización opcional del compuesto componente PA) en el componente O), opcionalmente en presencia de componente AD),

20 (IIP'") calentamiento del componente PA) o de la solución aceitosa obtenida en (IP'") a temperaturas comprendidas en el intervalo de 35°C a 90°C, más preferentemente de 45°C a 80°C,

25 (IIIP'") adición del componente S) a agua o a una solución acuosa salina, que opcionalmente contiene componente AD),

25 (IVP'") calentamiento de la fase acuosa de la etapa (IIIP'") a temperaturas comprendidas en el intervalo de 35°C a 90°C, más preferentemente de 45°C a 80°C,

30 (VP'") adición bajo agitación de la fase obtenida en la etapa (IIP'") a la fase acuosa obtenida en la etapa (IVP'"), obteniendo una emulsión,

30 (VIP'") enfriamiento de la emulsión, preferentemente a temperaturas comprendidas entre 0°C y 30°C.

35 La etapa (VP'") preferentemente se lleva a cabo mediante la utilización de turboemulsionadores.

35 Las emulsiones obtenidas de esta manera opcionalmente pueden someterse a una etapa adicional de homogeneización a alta presión.

35 Las emulsiones también pueden obtenerse mediante dilución de las microemulsiones con agua o con soluciones acuosas o con componente O). Opcionalmente puede incluirse componente AD) en cada una de las fases líquidas.

40 Otras formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I) son aquéllas formadas de micropartículas o nanopartículas de sílice, o de lípidos o de polímeros farmacéuticamente aceptables, en las que los compuestos de la invención, presentes a concentraciones comprendidas entre 0,1% y 60% en peso con respecto al sílice, o a los lípidos o a los polímeros, se engloban en el interior y/o sobre la superficie de las micropartículas y nanopartículas.

45 A título de ejemplo de partículas lipídicas, pueden mencionarse aquéllas basadas en ácidos grasos o ésteres de los mismos que presentan un punto de fusión superior a 40°C, más preferentemente superior a 50°C. Como triglicéridos de ácidos grasos pueden mencionarse a título de ejemplo la tripalmitina y la lanolina. Las partículas lipídicas también pueden formarse a partir de mezclas de ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos que presentan un punto de fusión superior a 40°C y un aceite líquido a temperatura ambiente (20°C a 25°C), por ejemplo triglicéridos de cadena intermedia, aceites vegetales, Miglyol® 812 y Miglyol® 810 (Sasol). Alternativamente, dichas partículas lipídicas

50 pueden ser nanocápsulas formadas de una capa superficial de lecitina de soja que engloba un núcleo lipídico líquido constituido, por ejemplo, de triglicéridos de cadena media, tales como aceites vegetales, Miglyol® 812 y Miglyol® 810 (ver, por ejemplo, la solicitud de patente US nº 2003/0152635).

55 Las partículas de sílice preferentemente están constituidas de sílice hidrofílico. Opcionalmente pueden contener uno o más compuestos componente O) (ver anteriormente) y/o lípidos utilizados para preparar las partículas lipídicas anteriormente indicadas. Pueden utilizarse, por ejemplo, las partículas LipoCeramic™ descritas por Simovic *et al.*, Mol. Pharmaceutics 6:861-872, 2009.

60 En el caso de las partículas de polímero, pueden mencionarse aquéllas formadas de los polímeros Pol-A siguientes:

65 proteínas, por ejemplo albúmina, opcionalmente pegilada mediante funcionalización con compuestos que presentan cadenas de polietilenglicol (PEG), polisacáridos, tales como quitosán, dextrano, almidón y derivados tales como hidroxietilalmidón (HES), dendrímeros, por ejemplo los indicados en Woo-Dong Jang *et al.*, Progress in Polymer Science 34:1-23, 2009, nanotubos de carbono,

ciclodextrinas polimerizadas, tales como polímeros de β-ciclodextrina, opcionalmente unidos a cadenas de PEG; ver,

por ejemplo, el artículo de T. Schluep *et al.*, Clin. Cancer Res. 15,2009, 181-189, polímeros sintéticos tales como poliorganofosfacenos, polianhídridos, poliamidas, poliortoésteres, polialquilcianoacrilatos, poliésteres tales como polilactato (PLA) y los copolímeros de polilactato/poliglicolato (PLA/PLGA), polihidroxiácidos, polilactonas, poliesteramidas, poliaminoácidos, polianhídridos, policarbonatos, polifosfacinas, polifosfoésteres y politioésteres.

Las partículas que contienen los compuestos de fórmula (I) opcionalmente pueden modificarse en superficie, con los objetivos siguientes: facilitar su paso a través de las barreras fisiológicas (por ejemplo la barrera hematoencefálica), para incrementar su tiempo de residencia en la sangre, para incrementar su absorción por parte del cuerpo, para reconocer selectivamente las células, tejidos u órganos que deben ser tratados. La modificación de la superficie de las nanopartículas y micropartículas puede llevarse a cabo mediante adsorción físicoquímica (por ejemplo fuerzas de Van Der Waals) de uno o más modificadores de superficie, y mediante funcionalización química con uno o más modificadores específicos. En el último caso, los modificadores se unen mediante enlace covalente a las partículas. Ver, por ejemplo, E. Garcia *et al.*, Colloidal carriers and blood-brain barrier (BBB) translocation: A way to deliver drugs to the brain, Int. J. of Pharmaceutics 298:274-292, 2005.

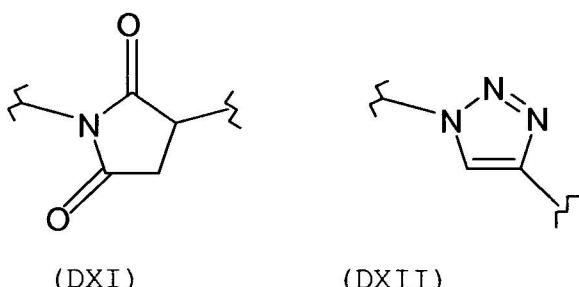
Entre los modificadores de superficie a título de ejemplo pueden mencionarse los siguientes:

compuestos que comprenden cadenas de polioxietileno o pegiladas (basadas en PEG), tales como Tween® 80; ver, por ejemplo, J. Kreuter, Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs, Advanced Drug Delivery Reviews 47:65-81, 2001; M.T. Peracchia *et al.*, Synthesis of a Novel Poly(MePEG cyanoacrylate-co-alkyl cyanoacrylate) amphiphilic copolymer for nanoparticle technology, Macromolecules 30:846-851, 1997, proteínas, tales como las proteínas plasmáticas, las apolipoproteínas; ver la patente US nº 2004/0131692, opcionalmente pegiladas, anticuerpos o fragmentos de los mismos, péptidos compuestos reconocidos por receptores específicos expresados al nivel de las barreras fisiológicas, tales como los compuestos péptido, las proteínas, los compuestos sintéticos o naturales con una estructura diferente de un péptido. Ver, por ejemplo, L. Costantino *et al.*, Peptide-derivatized biodegradable nanoparticles able to cross the blood-brain barrier, Journal of Controlled Release 108:84-96, 2005; B. Stella *et al.*, Design of folid acid-conjugated nanoparticles for drug targeting, J. of Pharmaceutical Sciences 89:1452-1464, 11 de nov. de 2000.

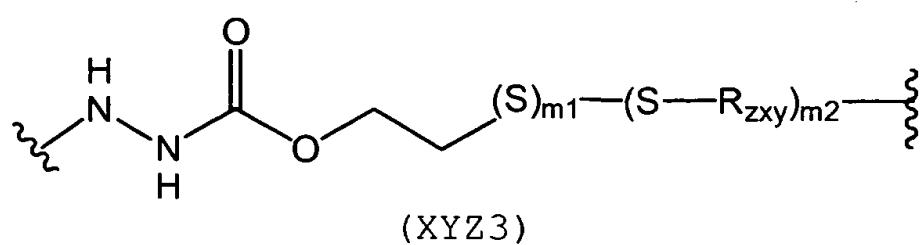
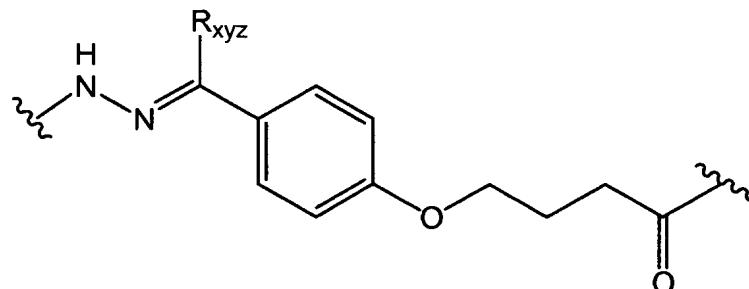
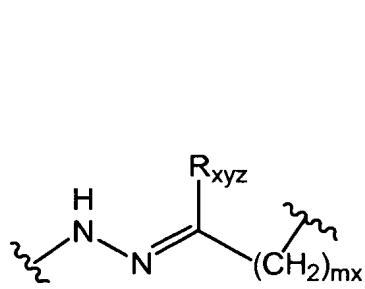
Los modificadores de superficie pueden unirse directamente a las partículas, tal como, por ejemplo, en el caso de las cadenas de PEG de las partículas de polí(cianoacrilato de MePEGcianoacrilato-co-alquilo) descritas en M.T. Peracchia *et al.*, Synthesis of a Novel Poly(MePEG cyanoacrylate-co-alkyl cyanoacrylate) amphiphilic copolymer for nanoparticle technology, Macromolecules 30:846-851, 1997.

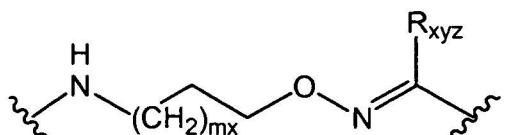
El enlace entre los modificadores de superficie y las partículas puede formarse haciendo reaccionar un grupo funcional del material de las partículas (polímeros, lípidos o silice), por ejemplo grupos funcionales terminales OH, SH o COOH seleccionados de entre los grupos éster, amida, amonio o grupos terminales que contienen un doble enlace, con un grupo funcional del modificador, por ejemplo OH, SH, alquenilo, OC(O)R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, en los que R¹⁰ y R¹¹, iguales o diferentes, se seleccionan de entre H o alquilo, con formación de grupos éster, tioéster, amida, etc. Dichas reacciones se llevan a cabo utilizando procedimientos y condiciones bien conocidos por el experto en la materia.

Los modificadores de superficie también pueden unirse covalentemente a las partículas mediante un conector LK. Los conectores adecuados según la presente invención preferentemente son aquellos estables en el plasma y farmacéuticamente aceptables, siendo más preferentes los conectores metabólicamente degradables. Son ejemplos de conectores los siguientes: alquieno, alquenieno, alquinileno, heteroalquieno, arileno, heteroarileno, cicloalquieno, alquilcicloalquieno, heteroalquincicloalquieno, heterocicloalquieno, arilalquieno y heteroarilalquieno. Opcionalmente, los conectores preferentes contienen enlaces S-S y/o enlaces N-N, cadenas peptídicas, que opcionalmente contienen enlaces S-S y/o enlaces N-N, y/o los conectores bivalentes de fórmula (DXI) y/o (DXII)

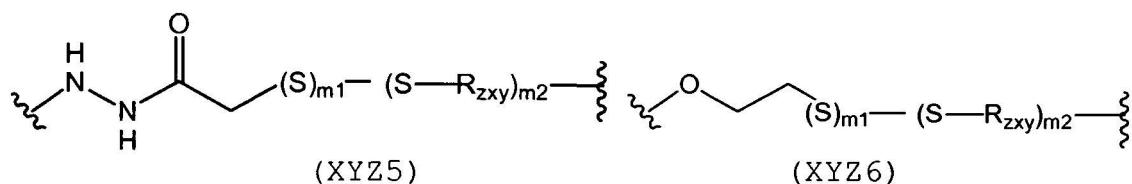


Son ejemplos de conectores preferentes los indicados posteriormente en la presente memoria (fórmulas (XYZ1) a (XYZ22)):



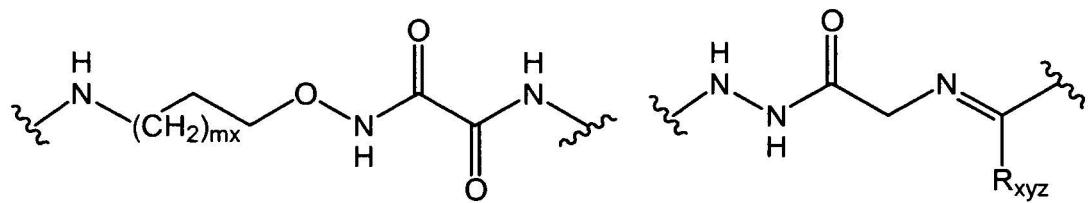


(XYZ4)



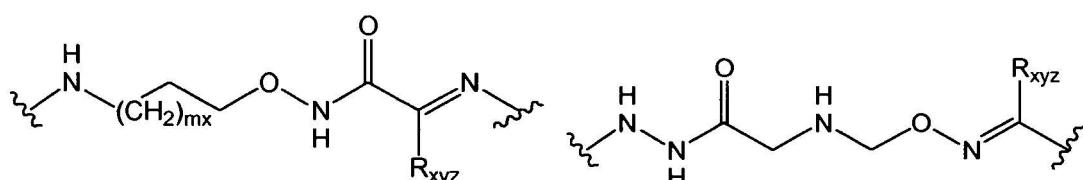
(XYZ5)

(XYZ6)



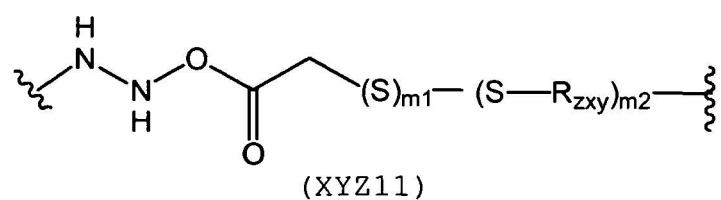
(XYZ7)

(XYZ8)

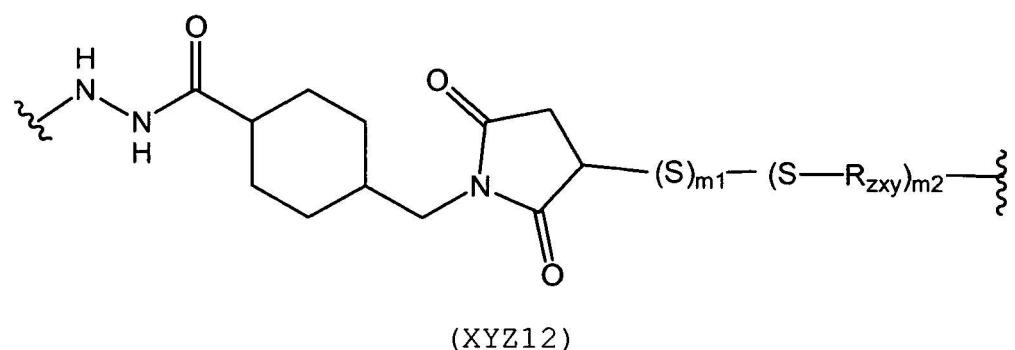


(XYZ9)

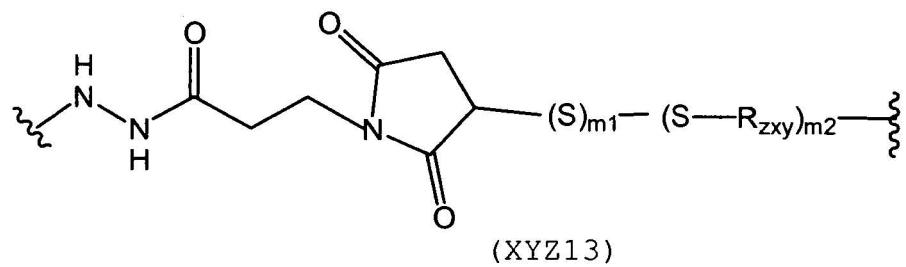
(XYZ10)



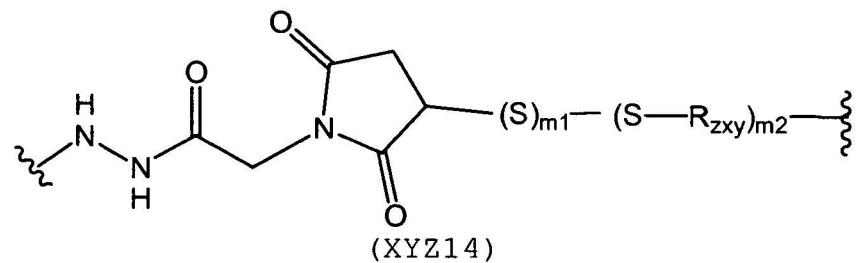
(XYZ11)



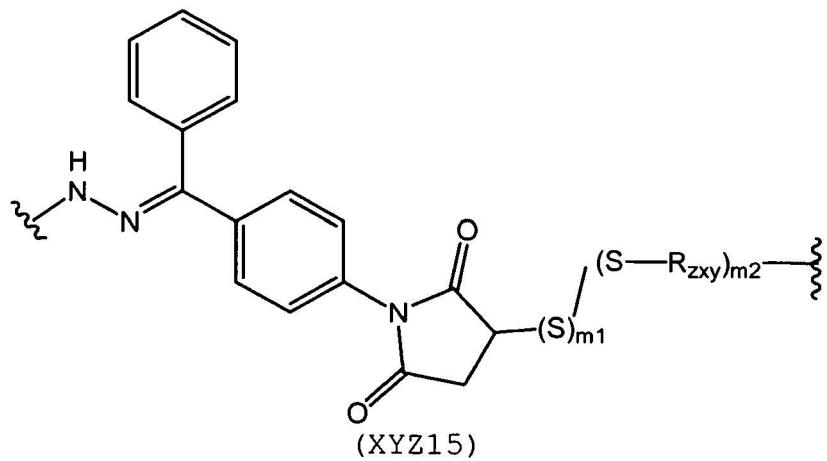
(XYZ12)

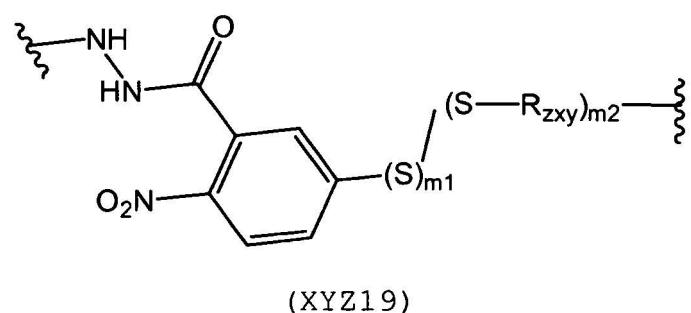
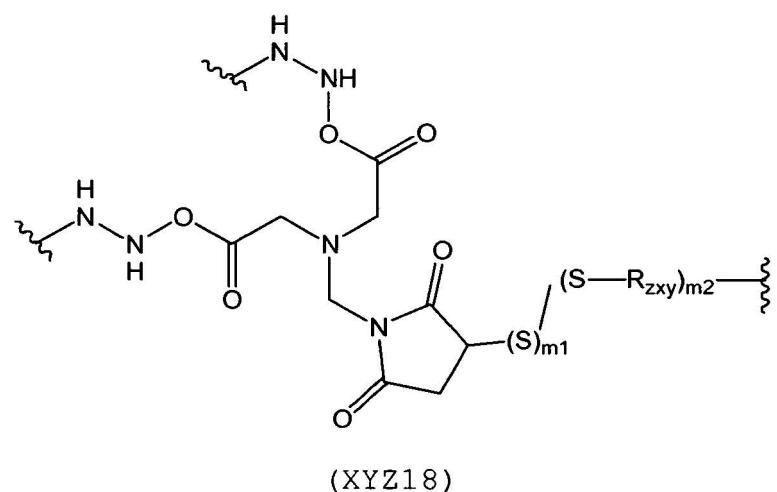
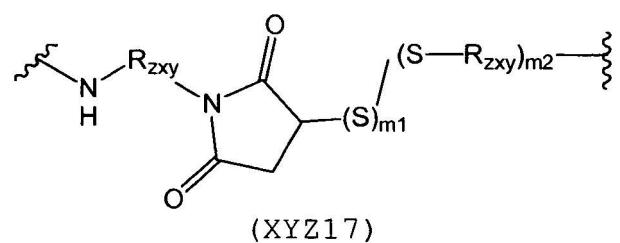
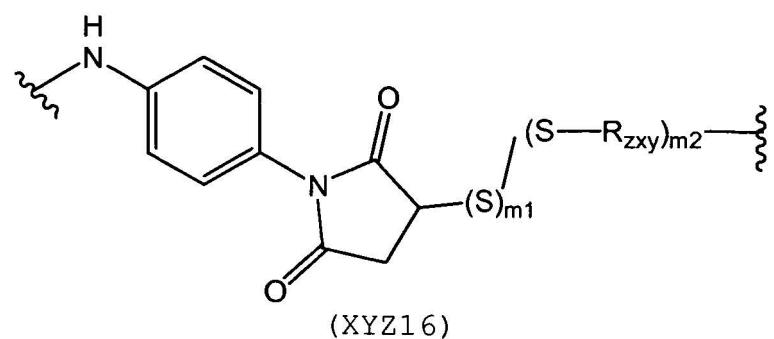


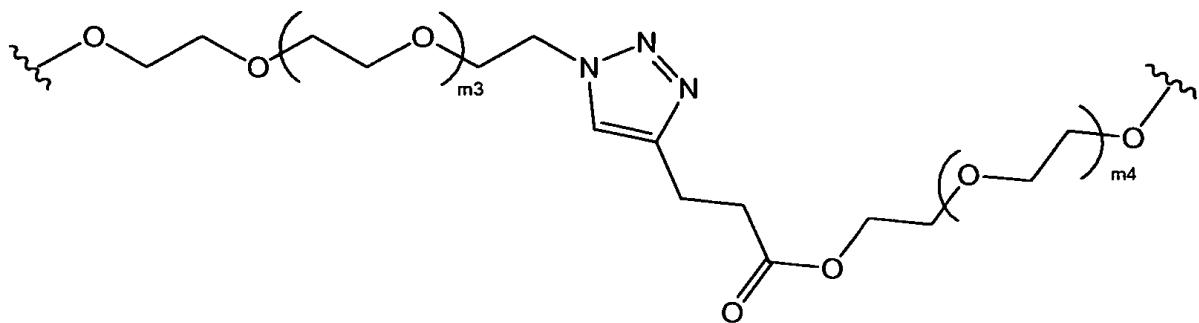
(XYZ13)



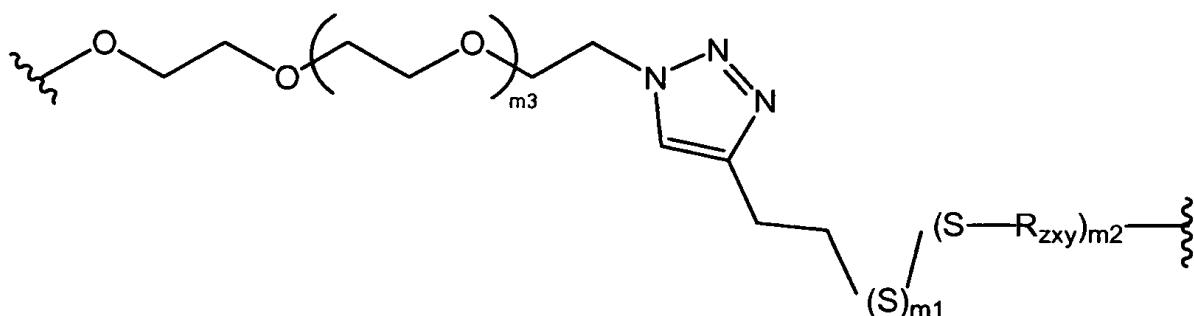
(XYZ14)



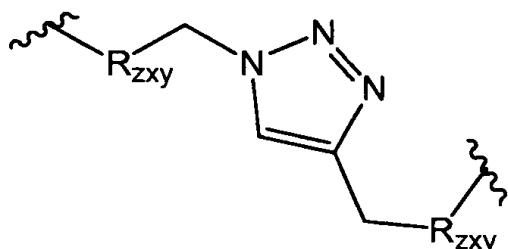




(XYZ20)



(XYZ21)



(XYZ22)

5 en las que:

mx es un número entero entre 0 y 20, preferentemente entre 0 y 6, m1 y m2, iguales o diferentes, son cero ó 1, m3 y m4, iguales o diferentes, son números enteros entre 0 y 200, preferentemente entre 0 y 50, más preferentemente entre 0 y 10,

10 R_{xyz} se refiere a H o alquilo, en el que alquilo es preferentemente lineal o, en caso posible, una cadena C₁-C₅ ramificada,

R_{zxy} se refiere a alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, cicloalquileno, alquicicloalquileno, heteroalquicicloalquileno, heterocicloalquileno, arilalquileno y heteroarilalquileno.

15 El procedimiento para obtener compuestos conjugados del material que constituye las partículas, en la presente memoria denominado MP (es decir, polímeros, lípidos o silice), el conector y los modificadores de superficie MD, puede llevarse a cabo siguiendo las etapas siguientes:

20 Con-1) reacción entre un grupo funcional de MP con un grupo funcional T₄ de un precursor de LK de fórmula T4-LK-T₃, siendo T₃ otro grupo funcional protegido opcionalmente, con formación de un compuesto conjugado MP-LK-T₃, Con-2) reacción del compuesto conjugado MP-LK-T₃ con MD con formación del compuesto conjugado MP-LK-MD.

- En Con-1) los grupos funcionales que reaccionan T4 y MP se seleccionan, por ejemplo, de entre OH, SH, COOH, éster, amida, amino, que contienen un doble enlace en posición terminal. Mediante la reacción de dichos grupos funcionales entre sí se forman, por ejemplo, grupos éster, tioéster, amida, etc.
- 5 En Con-2) tiene lugar la reacción entre los grupos funcionales de MD y T₃. En caso de que T₃ se encuentre protegido, la reacción tiene lugar después de la desprotección de T₃. El grupo funcional T₃ y los grupos funcionales MD se seleccionan, por ejemplo, de entre los mencionados en Con-1). Las reacciones en la etapa Con-1) y Con-2) se llevan a cabo utilizando procedimientos y condiciones bien conocidos por el experto en la materia.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden contener ácido hialurónico y/o ciclodextrinas, tales como las α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas y γ-ciclodextrinas o las ciclodextrinas modificadas, por ejemplo que contienen cadenas alquilo y/o PEG.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener opcionalmente compuestos magnéticos, tales como óxidos de hierro.
- 20 Es un objetivo adicional de la presente invención la utilización de los compuestos de fórmula (I) y de las composiciones farmacéuticas que los contienen, para la profilaxis y la terapia en mamíferos y en seres humanos de las enfermedades y trastornos en los que participan los receptores opioidérgicos, más preferentemente los receptores de opioides δ. Las enfermedades y trastornos que pueden tratarse con los compuestos de fórmula (I) y con las composiciones farmacéuticas que los contienen son: dolor, dolor postquirúrgico, dolor crónico, dolor neuropático, tratamiento de casos de abuso de sustancias (tales como la heroína y la cocaína), alcoholismo, estreñimiento, diarrea y otros trastornos del tracto gastrointestinal, náuseas, vómitos, tos, dermatitis, obesidad y trastornos relacionados con la ingesta de alimentos, ansiedad, depresión, dependencia del tabaco (tabaquismo), disfunciones sexuales, eyaculación precoz, shock, traumatismo cerebral, lesiones medulares, patologías y trastornos oculares tales como el glaucoma y la hipertensión intraocular, tumores tales como el cáncer de mama, artritis, soriasis, asma, trastornos cardíacos, incontinencia y trastornos del tracto urogenital, enfermedades de Alzheimer y de Parkinson y trastornos relacionados, diabetes, ateroesclerosis, disfunciones del sistema inmunológico, enfermedades neurológicas, trastornos hormonales, trastornos de la liberación de los neurotransmisores, disfunciones neurológicas y rechazo del trasplante.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en la regulación de los receptores de opioides μ tanto *in vivo* como *in vitro* con menos efectos secundarios que los compuestos utilizados en la técnica anterior, presentando afinidad y selectividad para los receptores de opioides μ y/o la morfina. De hecho, son capaces de modular el efecto analgésico de la morfina y/o de otros agonistas opioidérgicos μ que actúan principalmente a través de los receptores de opioide μ, reduciendo los efectos secundarios de estos últimos fármacos, tales como la dependencia y la tolerancia farmacológica.
- 35 La utilización de los compuestos de fórmula (I) y de sus composiciones para el tratamiento de las diversas patológicas puede llevarse a cabo mediante la utilización de los métodos conocidos para dichos tratamientos. En particular, la administración debe llevarse a cabo de manera que la cantidad del principio activo resulte efectiva para el tratamiento específico. Las dosis, las vías de administración y la posología serán determinadas tras considerar la tipología de la enfermedad, la severidad de la patología, las condiciones físicas y las características del paciente, por ejemplo la edad, el peso, la respuesta a la administración del principio activo, la farmacocinética y la toxicología del principio activo para el tratamiento específico. La dosis diaria preferente es de entre 0,01 y 1.000 mg de compuesto de fórmula (I) por kg de peso corporal del mamífero que debe tratarse. En seres humanos, el intervalo de dosis diarias preferente es de entre 0,01 y 800 mg de compuesto por kg de peso corporal, siendo todavía más preferente el intervalo de entre 1 y 600 mg.
- 40 Opcionalmente, el tratamiento puede llevarse a cabo en combinación con otros fármacos o con otras terapias. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor (efecto analgésico), los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones pueden utilizarse asociadas con otros fármacos utilizados en dicho tratamiento, tales como los fármacos agonistas de receptores de opioide μ, en particular la morfina, con el fin de reducir los efectos secundarios inducidos por la utilización de estos últimos compuestos, en particular la morfina.
- 45 50 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con los fármacos de la técnica anterior utilizados en las terapias anteriormente indicadas, en particular pueden utilizarse en combinación con la morfina.
- 55 Los compuestos de fórmula (I) que contienen isótopos radioactivos y sus formulaciones farmacéuticas pueden utilizarse para identificar y marcar los receptores opioidérgicos δ tanto *in vitro* como *in vivo* en mamífero y en seres humanos.
- 60 Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para obtener ligandos detectables mediante métodos inmunoquímicos, para ser utilizados, por ejemplo, en el aislamiento, la purificación y la caracterización de los receptores opioidérgicos δ y en la identificación de los sitios activos correspondientes.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para una mejor comprensión de la presente invención, aunque no pretender ser limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLOS

5

EJEMPLO 1.1

Preparación de 2-azido-9-bencil-5-bromo-9-azabiciclo[4.2.1]nonano y 2-azido-9-bencil-6-bromo-9-azabicyclo [3.3.1]nonano

10

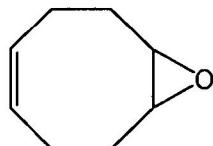


(1.1A)



(1.1B)

a. Preparación de 5,6-epoxicicloocteno



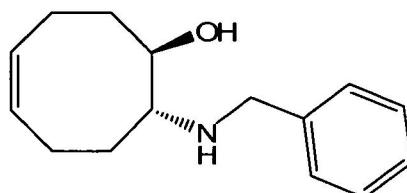
(1.1a)

15

A una solución de 1,5-ciclooctadieno (10 g, 92,44 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadieron 39,2 g de carbonato sódico bajo agitación. La suspensión obtenida se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 15,35 ml de una solución al 40% en peso de CH_3COOH en un tiempo de 10 minutos. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y despues se filtró. El sólido obtenido se lavó con CH_2Cl_2 . La solución orgánica resultante se evaporó bajo vacío, rindiendo un líquido amarillo (19 g), que se purificó mediante cromatografía flash (ligroína/ Et_2O 9/1 v/v). Se obtuvieron 9,18 g de 5,6-epoxicicloocteno en forma de un líquido incoloro. Rendimiento: 80%. RMN-¹H (CDCl_3) δ 1,80-2,25 (m, 5H), 2,25-2,53 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 5,55-5,59 (m, 2H). Anal. calc. para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$: C, 77,38; H, 9,74. Observado: C, 77,13; H, 9,72.

20

b. Preparación del aminoalcohol trans-2-bencilamino-1-hidroxiciclooct-5-eno

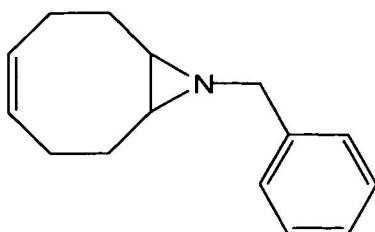


(1.1b)

30

Se preparó una solución de trifluorometanosulfonato de iterbio (3,25 g, 5,23 mmoles) en THF anhidro (55 ml) y se agitó adicionalmente durante 5 minutos. A dicha solución se añadieron 17,15 ml de bencilamina y 13 g de epóxido (1.1a) disueltos en 50 ml de THF anhidro. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 20 horas. Al final se diluyó con agua, se eliminó el THF mediante evaporación y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Se deshidrató la fase orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo vacío. Se destiló la bencilamina residual. Se recuperaron 23,77 g de trans-2-bencilamino-1-hidroxiciclooct-5-eno en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 98%. p.f.: 71-72°C; RMN-¹H (CDCl_3) δ 1,30-1,50 (m, 2H); 2,00-2,45 (m, 6H); 2,55-2,67 (m, 1H); 3,35-3,45 (m, 1H); 3,80 (sistema AB, 2H, J = 12,6 Hz); 5,45-5,75 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 77,88; H, 9,15; N, 6,05. Observado: C, 77,79; H, 9,14; N, 6,03.

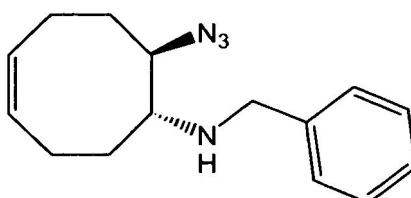
C. Preparación de N-bencil-9-azabiciclo[6.1.0]-4-noneno



(1.1c)

A una solución de 3,17 gramos del aminoalcohol (1.1b) en CH_2Cl_2 anhidro (52 ml), enfriado a 0°C y mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,38 ml de cloruro de metanosulfonilo y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (al 1% molar basado en el aminoalcohol). A la solución limpida incolora se añadieron 5,73 ml de trietilamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Al final de este periodo se añadió CH_2Cl_2 (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml tres veces). A continuación, se deshidrató la fase orgánica con Na_2SO_4 y seguidamente se filtró. Seguidamente se evaporó el solvente bajo vacío. El residuo era un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (ligroína/acetato de etilo 9/1 v/v). Se recuperaron 2,58 gramos de N-bencil-9-azabiciclo[6.1.0]-4-noneno (aziridina). Rendimiento: 88%. RMN-¹H (CDCl_3) δ1,50-1,65 (m, 2H); 1,85-2,20 (m, 6H); 2,25-2,50 (m, 2H); 3,53 (s, 2H); 5,50-5,65 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$: C, 84,46; H, 8,98; N, 6,57. Observado: C, 84,32; H, 8,96; N, 6,55.

d. preparación de trans-2-azido-1-bencilaminoclooct-5-eno



(1.1d)

Se preparó una solución mediante la disolución en 240 ml de una mezcla de EtOH/agua 5/1 v/v de 4,0 gramos de aziridina (1.1c), azida sódica (4,9 g) y cloruro amónico (4,0 g). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Despues de este periodo se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el etanol bajo vacío. Se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 (3x60 ml), agrupando las fases orgánicas, que seguidamente se deshidrataron con Na_2SO_4 . Tras la filtración, se eliminó el solvente mediante evaporación bajo vacío. Se recuperaron 4,56 g de trans-2-azido-1-bencilaminoclooct-5-eno. Rendimiento: 95%. RMN-¹H (CDCl_3) δ1,60-1,90 (m, 2H); 2,00-2,25 (m, 4H); 2,30-2,60 (m, 2H); 2,76-2,86 (m, 1H); 3,64 (dt, 1H, J = 3,6 and 9 Hz); 3,77 (sist, AB, 2H, J = 12,8 Hz); 5,50-5,70 (m, 2H); 7,20-7,37 (m, 5H). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4$: C, 70,28; H, 7,86; N, 21,86. Observado: C, 70,15; H, 7,84; N, 21,84.

e. Preparación de 2-azido-9-bencil-5-bromo-9-azabicyclo

[4.2.1] nonano y de 2-azido-9-bencil-6-bromo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

Se disolvieron 3 gramos de trans-2-azido-1-bencilaminoclooct-5-eno (1.1d) en 150 ml de ciclohexano a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de Br_2 (0,6 ml) en ciclohexano (10 ml). La solución resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y el sólido se dispersó en 200 ml de una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1 volumen/volumen). La suspensión obtenida se llevó a un pH alcalino mediante adición de una solución acuosa de NaOH al 10% p/v. A continuación, se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se recuperó y se deshidrató con sulfato sódico, se filtró y se evaporó el solvente bajo vacío. El aceite amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (ligroína/Et₂O 98,5/1,5 v/v). Se recuperaron 0,92 g de 2-azido-9-bencil-5-bromo-9-azabicyclo-[4.2.1] nonano (1.1A) y 0,62 g de 2-azido-9-bencil-6-bromo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (1.1B). Se han proporcionado anteriormente las fórmulas de estos compuestos.

Compuesto (1.1A)

Rendimiento: 23%. RMN-¹H (CDCl_3) δ1,35-1,60 (m, 2H); 1,70-2,10 (m, 3H); 2,15-2,40 (m, 3H); 3,25-3,35 (m, 1H); 3,56 (q, 1H, J = 4,8 Hz); 3,70-3,90 (m, 3H); 4,11 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,25-7,50 (m, 5H). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4$: C, 53,74; H, 5,71; N, 16,71. Observado: C, 53,66; H, 5,69; N, 16,68.

Compuesto (1,1B)

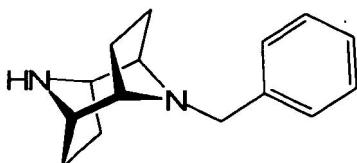
Rendimiento: 16%. RMN-¹H (CDCl₃) δ1,60-2,00 (m, 3H); 2,00-2,50 (m, 5H); 2,85-2,95 (m, 1H); 3,05-3,15 (m, 1H); 3,90-4,20 (m, 3H); 4,35-4,45 (m, 1H); 7,20-7,50 (m, 5H). Anal. calc. para C₁₅H₁₉BrN₄: C, 53,74; H, 5,71; N, 16,71.

5 Observado: C, 53,68; H, 5,70; N, 16,69.

EJEMPLO 2.1

Preparación de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.12,5]decano

10



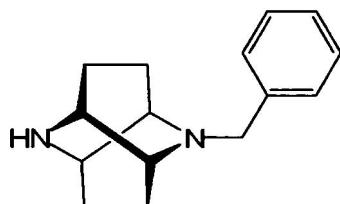
Se disolvieron 3,44 gramos de la azida (1.1A) obtenida en el Ej. 1.1 en 26 ml de THF anhídrico. A esta solución se añadieron 2,96 gramos de trifenilfosfina, disueltos en 10 ml de THF anhídrico. La mezcla se calentó bajo refluxo durante 5 horas. Al final se enfrió a la temperatura ambiente y se añadieron 0,5 ml de agua. Se calentó adicionalmente bajo refluxo durante 14 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. El precipitado se filtró bajo vacío y se lavó con THF, se suspendió en 50 ml de una mezcla de CH₂Cl₂/H₂O (1/1 v/v) y se trató con una solución acuosa al 10% en peso de K₂CO₃ hasta un pH de 8. Se separó la fase orgánica, se deshidrató con sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo vacío. Se recuperaron 2,13 g de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano.

15

20 Rendimiento: 91%. RMN-¹H (CDCl₃) δ1,45-1,55 (m, 2H); 1,80-1,90 (m, 4H); 2,00-2,15 (m, 2H); 2,78-2,88 (m, 2H); 3,02-3,12 (m, 2H); 3,31 (s, 2H); 7,20-7,45 (m, 5H). Anal. calc. para C₁₅H₂₀N₂: C, 78,90; H, 8,83; N, 12,27. Observado: C, 78,71; H, 8,80; N, 12,25.

EJEMPLO 2.2

25

Preparación de 2-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0^{3,8}]decano

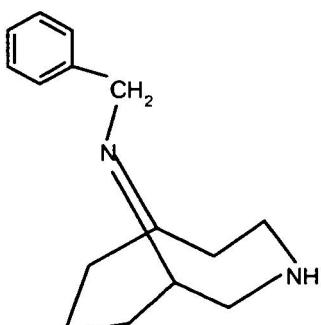
30

La síntesis descrita en el Ej. se repitió, aunque sustituyendo la azida (1.1A) por el compuesto (1.1B) obtenido en el Ej. 1.1. Se obtuvo el compuesto 2-bencil-2,7-diazatriciclo-[4.4.0^{3,8}]decano. Rendimiento: 68%. RMN-¹H (CDCl₃) δ1,50-2,00 (m, 8H); 2,70-2,80 (m, 2H); 3,00-3,10 (m, 2H); 3,90 (AB system, 2H, J = 13,8 Hz); 7,20-7,42 (m, 5H). Anal. calc. para C₁₅H₂₀N₂: C, 78,90; H, 8,83; N, 12,27. Observado: C, 78,78; H, 8,81; N, 12,26.

35

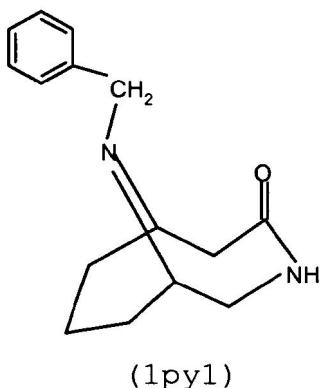
EJEMPLO 2.3

Síntesis del compuesto 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decano



a. Síntesis del compuesto 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decan-4-ona

A una solución de 9-bencil-9-azabiciclo[3.3.1]nonán-3-ona (0,5 g) en cloroformo (4,4 ml) enfriada a -5°C se añadió 1 ml de H₂SO₄ conc., manteniendo simultáneamente la temperatura a un nivel inferior a 15°C. A continuación, se añadió lentamente NaN₃ (0,28 g), en partes pequeñas para evitar temperaturas en la mezcla de reacción superiores a 35°C. A continuación, se calentó la mezcla bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un recipiente que contenía aproximadamente 200 ml de hielo. Se añadió K₂CO₃ sólido hasta un pH fuertemente alcalino. Se formó una emulsión, a la que se añadieron 25 ml de una solución acuosa al 60% de KOH. Se agitó durante 10 minutos. Al final las sales inorgánicas formadas se filtraron y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. Se deshidrató la fase orgánica con sulfato sódico y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 0,50 g de 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decan-4-ona (1py1) en forma de un sólido ligero.



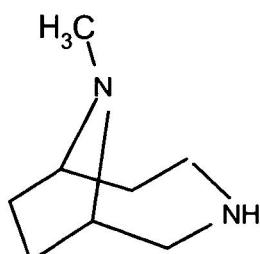
Rendimiento: 95%; R_f: 0,42 (CHCl₃-MeOH 97:3); RMN-¹H (CDCl₃): δ(ppm) 1,43-1,70 (m,3H), 1,90-2,23 (m,3H), 2,37-2,53 (m,1H), 2,80-3,15 (m,4H), 3,75 (dt,1H, J=3,8 and 15Hz), 3,93 (s,2H), 5,82 (bs,1H), 7,20-7,40 (m,5H).

b. Síntesis del compuesto 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decano

Una solución obtenida mediante disolución de 0,50 g de 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decan-4-ona (1py1) en THF (4 ml) se vertió gota a gota en una suspensión de LiAlH₄ (0,19 g) en THF anhídrico (9 ml), se enfrió a 0°C y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Al final, la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron cuidadosamente aproximadamente 0,9 ml de H₂O bajo agitación durante 10 minutos. Se obtuvo un precipitado, que se filtró bajo vacío y se lavó con diclorometano. El filtrado recuperado se evaporó, obteniendo un aceite, que se disolvió en diclorometano. Se deshidrató la solución orgánica con sulfato sódico y seguidamente se evaporó el solvente. Se recuperaron 0,47 g del compuesto 10-bencil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]decano. Rendimiento: cuantitativo; R_f: 0,62 (CH₂Cl₂-MeOH 8:2); RMN-¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,17-2,18 (m, 8H), 2,62 (bs, 1H), 2,76-2,92 (m,2H), 2,99-3,18 (m,4H), 3,97 (s,2H), 7,20-7,42 (m,5H).

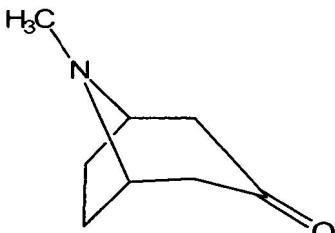
EJEMPLO 2.4

Síntesis del compuesto 9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]-nonano



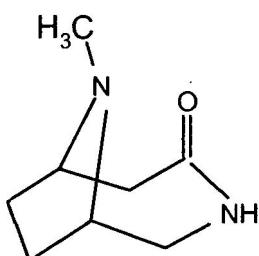
a. Síntesis del compuesto 9-bencil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-4-ona

A una solución (5 g) en cloroformo (50 ml) de tropinona (1px) de fórmula:



(1px)

- 5 enfriada a -5°C, se añadieron gota a gota 11,3 ml de H₂SO₄ conc., manteniendo simultáneamente la temperatura a un nivel inferior a 15°C. A continuación, se añadió NaN₃ (4,67 g) en partes pequeñas, de manera que la temperatura de la solución no excediese de 35°C. Seguidamente la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla obtenida se vertió en un recipiente que contenía aproximadamente 200 ml de hielo. Se añadió K₂CO₃ sólido hasta un pH fuertemente alcalino. Se formó una emulsión. A esta emulsión se añadieron 25 ml de solución acuosa al 60% en peso de KOH. Seguidamente se agitó durante 10 minutos; las sales inorgánicas formadas se separaron mediante filtración y la fase líquida se extrajo con cloroformo. Se recuperó la fase orgánica y se deshidrató con sulfato sódico. A continuación, se evaporó el solvente. Se obtuvieron 3,64 g del compuesto 9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-4-ona (1px) en forma de un sólido cristalino blanco.
- 10



(1px1)

- 15 Rendimiento: 95%; R_f: 0,26 (CHCl₃-MeOH 8:2); p.f.: 79-82°C; RMN-¹H (CDCl₃): δ(ppm) 1,69-1,85 (m,2H), 2,00-2,20 (m,2H), 2,42 (s,3H), 2,48-2,53 (m,1H), 2,80-2,96 (m,2H), 3,15-3,27 (m,2H), 3,59 (bd, 1H, J=14Hz).

b. Síntesis del compuesto 9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]-nonano

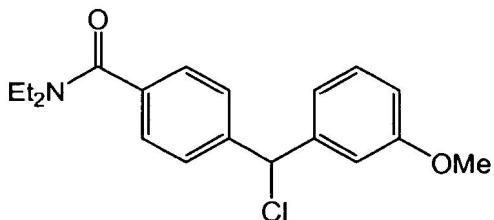
- 20 A una solución del compuesto 9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-4-ona (1px) en THF (1,00 g de compuesto en 10 ml de THF) se vertió gota a gota en una suspensión de LiAlH₄ (0,61 g) en THF anhídrico (30 ml), se enfrió a 0°C y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 48 horas y después se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió lentamente agua (3 ml) a la mezcla. Posteriormente la mezcla se mantuvo bajo agitación durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se filtró bajo vacío y se lavó con diclorometano. El filtrado recuperado se evaporó, obteniendo un aceite, que se disolvió en diclorometano. Se deshidrató la solución en diclorometano con sulfato sódico y se evaporó el solvente. Se destiló el aceite residual (45-50°C/0,1 mmHg). Se recuperaron 0,63 g del compuesto 9-metil-3,9-diazabiciclo
- 25

- 30 [4.2.1]-nonano en forma de un aceite incoloro.

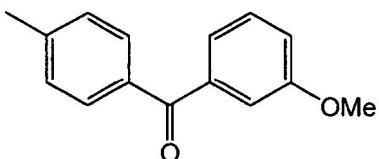
Rendimiento: 69%; R_f: 0,22 (CHCl₃-MeOH 9:1 + gota de NH₄OH) p.e.: 45-50°C/0,1 mmHg; RMN-¹H (CDCl₃): δ(ppm) 1,40-2,38 (m,4H), 2,05-2,15 (m,2H), 2,44 (s,3H), 2,47 (bs,1H,NH), 2,64-3,30 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃): δ(ppm) 28,16; 30,65; 37,30; 43,69; 45,84; 55,57; 63,98; 66,69.

EJEMPLO 3.1

Preparación de 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



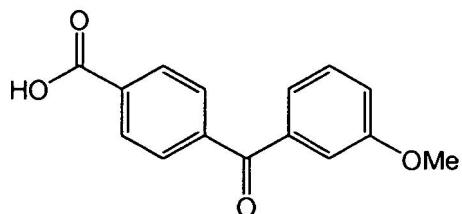
- 5 a. Preparación de 4-metil-3'-metoxibenzofenona



(3.1a)

- 10 A una suspensión de AlCl_3 (1,1 equivalentes) en CH_2Cl_2 (40 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de m-anisoilo (12,0 g) y tolueno (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en 200 ml de una mezcla de hielo-HCl al 37% en peso (1/1 v/v). Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa. Se deshidrató la fase orgánica con sulfato sódico. A continuación se filtró y se evaporó el solvente orgánico. Se obtuvo 4-metil-3'-metoxibenzofenona. Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda=\text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O); RMN-¹H (CDCl_3) δ 2,44 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,08-7,18 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 79,62; H, 6,24. Observado: C, 79,53; H, 6,22.
- 15

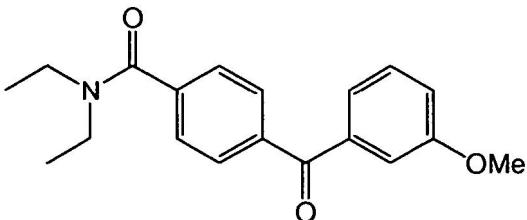
- b. Preparación de ácido 4-(3'-metoxibenzoil)benzoico



(3.1b)

- 20 Se disolvieron 4,0 gramos de 4-metil-3'-metoxibenzofenona (3.1a) en 40 ml de una mezcla de t-butanol/agua 1/1 (v/v). Se añadieron 6,44 gramos de permanganato potásico. La mezcla de reacción se calentó bajo refluxo durante 7,5 horas, después se filtró sobre Celite y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en una solución acuosa al 5% en peso de NaOH. La solución obtenida se lavó con éter etílico y se llevó a un pH ácido con una solución acuosa al 37% en peso de HCl. Se recuperó el ácido 4-(3'-metoxibenzoil)benzoico (3.1b) en forma de un precipitado blanco. Se separó el sólido mediante filtración y se recristalizó a partir de una solución de metanol/ H_2O (1/1 v/v). Rendimiento: 76%. IR (Nujol) ($\lambda=\text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O), 1715 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl_3) δ 3,57 (bs, 1H); 3,86 (s, 3H); 7,10-7,45 (m, 6H); 7,81 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 70,31; H, 4,72. Observado: C, 70,16; H, 4,70.
- 25
- 30

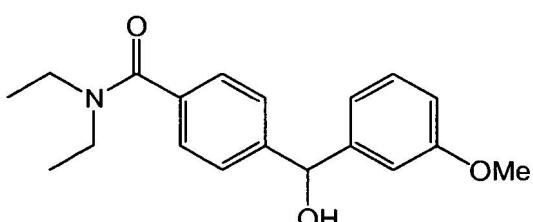
c. Preparación de N,N-dietil-4-(3'-metoxibenzoil)benzamida



(3.1c)

- 5 Una mezcla de 0,23 gramos de ácido (3.1b), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 equivalentes con respecto al ácido) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equivalentes) en CH₂Cl₂ anhídrico (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de dietilamina (1,5 equivalentes) en CH₂Cl₂ anhídrico (8 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y se lavó en una primera etapa con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una segunda etapa con agua. Se deshidrató la fase orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo vacío. El residuo que se recuperó, se purificó mediante cromatografía flash (ligroína/acetato de etilo 1/1 v/v). Se obtuvo N,N-dietil-4-(3'-metoxibenzoil)benzamida (3.1c). Rendimiento: 98 %. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,38 (m, 6H); 3,20-3,38 (m, 2H); 3,50-3,70 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 7,10-7,40 (m, 4H); 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para C₁₉H₂₁NO₃: C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50. Observado: C, 73,11; H, 6,78; N, 4,49.
- 10

- 15 d. Preparación de N,N-dietil-4-[hidroxi-(3'-metoxifenil)metil]benzamida



(3.1d)

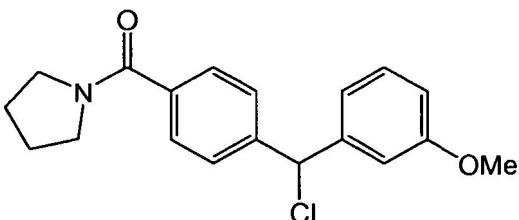
- 20 A 5,16 gramos de N,N-dietil-4-(3'-metoxibenzoil)benzamida (3.1c) disueltos en 56 ml de etanol/H₂O 3/1 v/v, se añadió lentamente NaBH₄ (6 equivalentes con respecto a (3.1c)). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró bajo vacío y se llevó a pH 5 con ácido acético. Se obtuvo una dispersión de N,N-dietil-4-[hidroxi-(3'-metoxifenil)-metil]benzamida. Se filtró la dispersión y el sólido recuperado se secó al aire. Se obtuvo el compuesto (3.1d). Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,35 (m, 6H); 2,39 (s, 1H); 3,10-3,18 (m, 2H); 3,20-3,30 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,82 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 6,75-7,00 (m, 3H); 7,24 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,25-7,38 (m, 1H); 7,41 (d, 2H, J = 8,2 Hz). Anal. calc. para C₁₉H₂₃NO₃: C, 72,82; H, 7,40; N, 4,47. Observado: C, 72,66; H, 7,38; N, 4,46.
- 25

- 30 e. Preparación de 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

- 35 Se disolvieron 5,08 gramos de N,N-dietil-4-[hidroxi-(3'-metoxifenil)metil]benzamida (3.1d) en 18 ml de cloroformo. A esta solución se añadió HCl al 37% en peso (135 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (50 ml tres veces). Las fases orgánicas agrupadas se deshidrataron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 95 %. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,78 (m, 6H); 3,08-3,38 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,80-7,00 (m, 4H); 7,35 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para C₁₉H₂₂CINO₂: C, 68,77; H, 6,68; N, 4,22. Observado: C, 68,59; H, 6,67; N, 4,21.

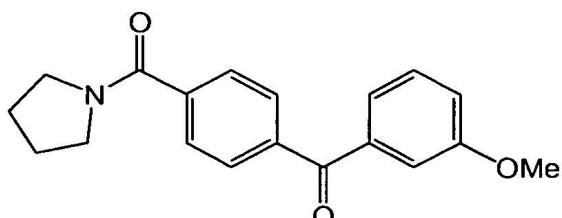
EJEMPLO 3.2

Preparación de {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}pirrolidín-1-il-metanona

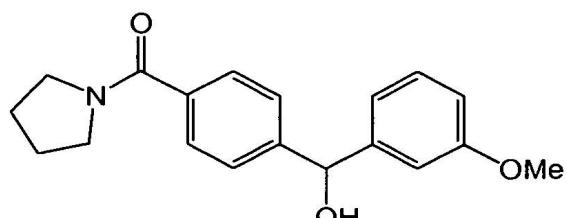


5

Se repitió el Ej. 3.1, aunque sustituyendo en la etapa c. la dietilamina por la pirrolidina. En dicha etapa, en lugar del compuesto (3.1c) se obtuvo el compuesto (3.2c). En la etapa siguiente d) del presente ejemplo en lugar del compuesto (3.1d) se obtuvo el compuesto (3.2d). A continuación se proporcionan los compuestos (3.2c) y (3.2d).



(3.2c)



(3.2d)

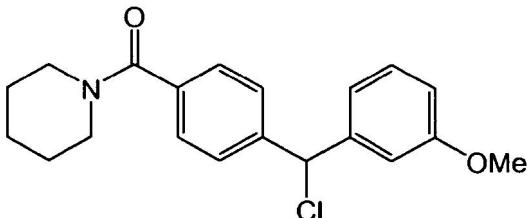
10

Al final de la etapa c. se obtuvo el compuesto {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}pirrolidín-1-il-metanona. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,90-2,00 (m, 4H); 3,42 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 3,64 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 3,79 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,90-7,00 (m, 3H); 7,20-7,60 (m, 5H). Anal. calc. para C₁₉H₂₀CINO₂: C, 69,19; H, 6,11; N, 4,25. Observado: C, 69,01; H, 6,09; N, 4,24.

15

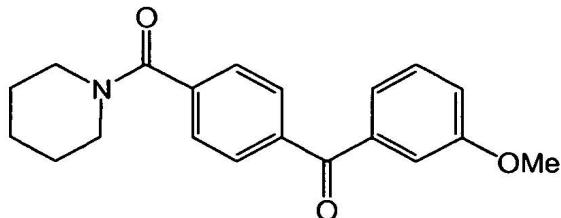
EJEMPLO 3.3

Preparación de {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}piperidín-1-il-metanona

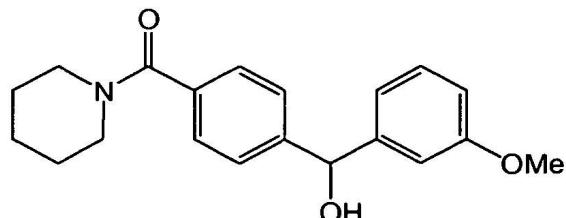


20

Se repitió el Ejemplo 3.1, aunque sustituyendo en la etapa c. la dietilamina por la piperidina. En lugar de los compuestos (3.1c) y (3.1d), se obtuvieron los compuestos (3.3c) y (3.3d) siguientes, respectivamente:



(3.3c)



(3.3d)

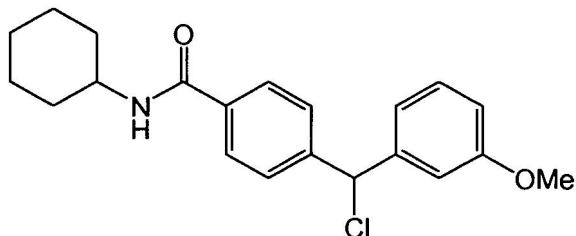
25

Al final de la etapa c. se obtuvo el compuesto {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}piperidín-1-il-metanona. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,80 (m, 6H); 3,30-3,45 (m, 2H); 3,60-3,78 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,80-7,00 (m, 3H); 7,20-7,50 (m, 5H). Anal. calc. para C₂₀H₂₂CINO₂: C, 69,86; H, 6,45; N,

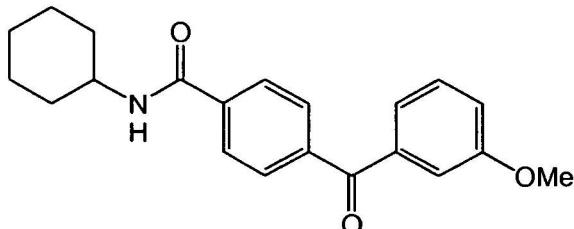
4,07. Observado: C, 69,64; H, 6,43; N, 4,06.

EJEMPLO 3.4

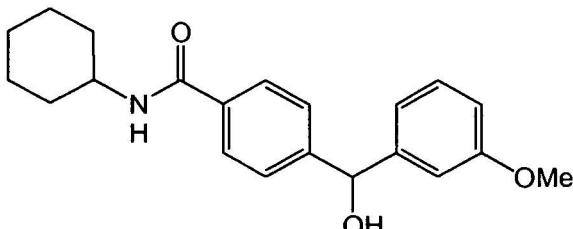
5 Preparación de 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida



- 10 Se repitió el Ejemplo 3.1, aunque sustituyendo en la etapa c. la dietilamina por la ciclohexilamina. En lugar de los compuestos (3.1c) y (3.1d), se obtuvieron los compuestos (3.4c) y (3.4d), respectivamente:



(3.4c)



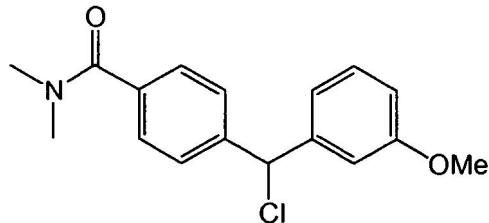
(3.4d)

- 15 Al final de la etapa c. se obtuvo el compuesto 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl_3) δ 1,00-1,80 (m, 8H); 1,95-2,10 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,85-4,05 (m, 1H); 5,90-6,00 (m, 1H); 6,09 (s, 1H); 6,80-7,00 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,46 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,72 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz). Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$: C, 70,48; H, 6,76; N, 3,91. Observado: C, 70,33; H, 6,74; N, 3,90.

20

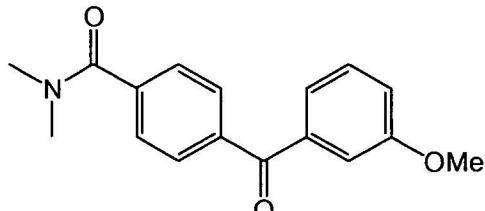
EJEMPLO 3.5

Preparación de 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida

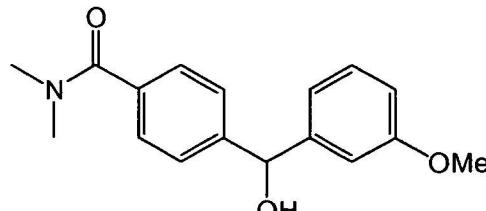


25

- Se repitió el Ejemplo 3.1, aunque sustituyendo en la etapa c. la dietilamina por la dimetilamina. En lugar de los compuestos (3.1c) y (3.1d), se obtuvieron los compuestos (3.5c) y (3.5d), respectivamente:



(3.5c)



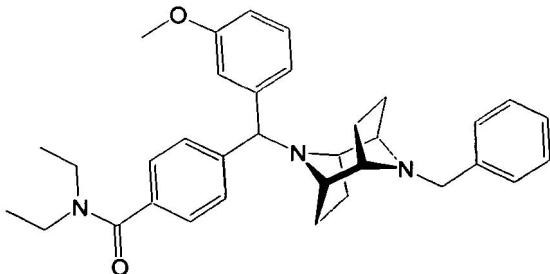
(3.5d)

30

Al final de la etapa c. se obtuvo el compuesto 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 2.90-3.20 (m, 6H); 3.79 (s, 3H); 6.53 (s, 1H); 6.70-7.60 (m, 8H). Anal. calc. para C₁₇H₁₈ClNO₂: C, 67,21; H, 5,97; N, 4,61. Observado: C, 67,03; H, 5,95; N, 4,60.

5 EJEMPLO 4.1

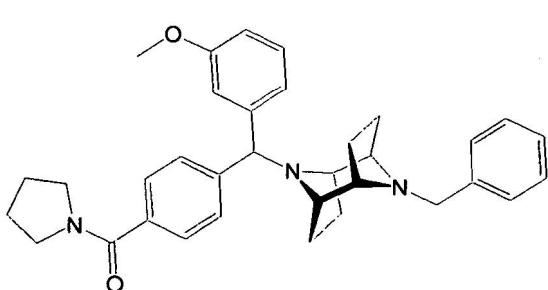
Preparación de 4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



10 Una mezcla formada de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano preparada en el Ejemplo 2.1 (2,19 mmoles), 4-[cloro-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida obtenida en el Ejemplo 3.1 (1,5 equivalentes), carbonato potásico anhídrico (3 equivalentes) y acetonitrilo (20 ml) se calentó bajo refluxo durante 3 días. Al final se filtró la mezcla bajo vacío y se recuperó la fase líquida. Se evaporó el solvente bajo vacío y el aceite residual se purificó mediante 15 chromatografía flash. El eluyente era ligroína/acetato de etilo 7/3 (v/v). Se obtuvo el compuesto 4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 52%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,30 (m, 6H); 1,60-2,20 (m, 8H); 2,75-2,85 (m, 4H); 3,20-3,36 (m, 2H); 3,37 (s, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 6,70-6,80 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 10H); 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para C₃₄H₄₄N₃O₂: C, 77,98; H, 7,89; N, 8,02. Observado: C, 77,76; H, 7,91; N, 8,12.

20 EJEMPLO 4.2

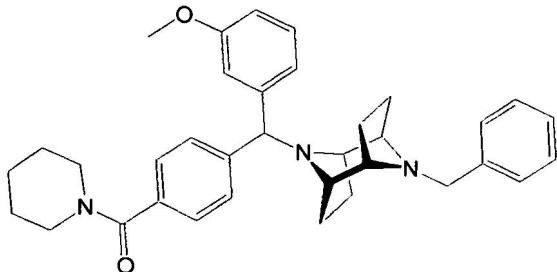
Preparación de {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-ilmetanona



25 Se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, el compuesto [4-(cloro-(3-metoxifenil)metil)fenil](pirrolidín-1-il)metanona del Ejemplo 3.2. Se obtuvo {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-ilmetanona. Rendimiento: 44%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,50-2,25 (m, 12H); 2,70-2,90 (m, 4H); 3,30-3,45 (m, 4H); 3,55-3,65 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,29 (s, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,50 (m, 10H); 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para C₃₄H₃₉N₃O₂: C, 78,28; H, 7,54; N, 8,05. Observado: C, 78,31; H, 7,52; N, 8,07.

EJEMPLO 4.3

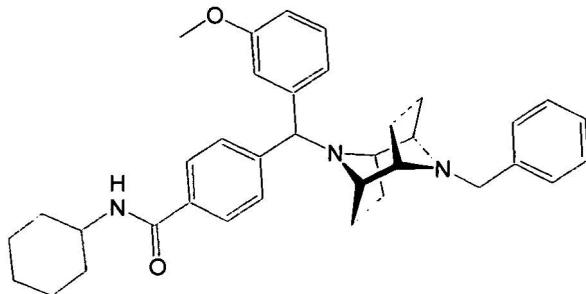
Preparación de {4-[{(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona



- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, el compuesto {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}piperidín-1-il-metanona del Ejemplo 3.3. Se obtuvo el compuesto {4-[{(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: 85%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1650 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,85 (m, 10H); 1,90-2,00 (m, 2H); 2,15-2,25 (m, 2H); 2,70-2,85 (m, 4H); 3,20-3,35 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 3,60-3,75 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,05-7,40 (m, 10H); 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₅H₄₁N₃O₂: C, 78,47; H, 7,71; N, 7,84. Observado: C, 78,21; H, 7,68; N, 7,79.
- 10

EJEMPLO 4.4

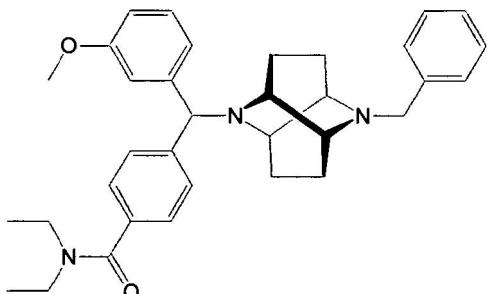
- 15 Preparación de 4-[{(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida



- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, el compuesto 4-[cloro-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexil-benzamida del Ejemplo 3.4. Se obtuvo el compuesto 4-[{(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-ciclohexilbenzamida.
- 25 Rendimiento: 42%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,55 (m, 5H); 1,58-1,85 (m, 6H); 1,90-2,10 (m, 4H); 2,15-2,25 (m, 2H); 2,70-2,90 (m, 4H); 3,36 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,31 (s, 1H); 5,85 (d, 2H, J=7,4 Hz); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 8H); 7,55-7,65 (m, 4H). Anal. calc. para C₃₆H₄₃N₃O₂: C, 78,65; H, 7,88; N, 7,64. Observado: C, 7842; H, 7,85; N, 7,63.

EJEMPLO 4.5

- 30 Preparación de 4-[{(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida

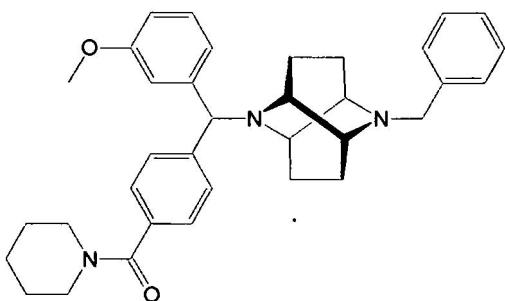


Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 2.1, el compuesto 2-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]decano del Ejemplo 2.2. Se obtuvo el compuesto 4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 65%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,95 (m, 14H); 2,70-2,90 (m, 4H); 3,15-3,35 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,80-4,00 (m, 2H); 5,07 (s, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 10H); 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz). Anal. calc. para C₃₄H₄₁N₃O₂: C, 77,98; H, 7,89; N, 8,02. Observado: C, 78,02; H, 7,88; N, 8,04.

5

EJEMPLO 4.6

- 10 Preparación de {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona

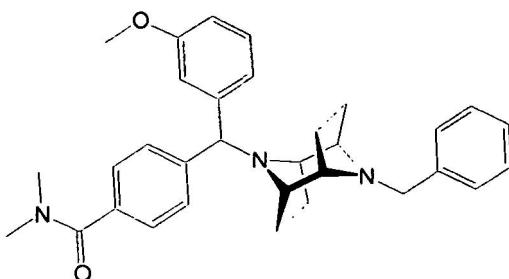


15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.5, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, {4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]fenil}piperidín-1-il-metanona del Ejemplo 3.3. Se obtuvo el compuesto {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: 90%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,30-2,10 (m, 14H); 2,75-2,90 (m, 4H); 3,20-3,45 (m, 2H); 3,55-3,75 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,79 (s, 2H); 5,10 (s, 1H); 6,65-7,40 (m, 11H); 8,00-8,20 (m, 2H). Anal. calc. para C₃₅H₄₁N₃O₂: C, 78,47; H, 7,71; N, 7,84. Observado: C, 78,25; H, 7,72; N, 7,85.

20

EJEMPLO 4.7

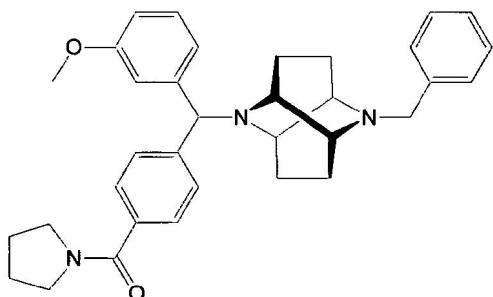
- 25 Preparación de 4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, 4-[cloro-(3'-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida del Ejemplo 3.5. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento: 50%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1700 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,60-2,30 (m, 8H); 2,70-2,85 (m, 4H); 2,90-3,15 (m, 6H); 3,36 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,29 (s, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,10-7,40 (m, 10H); 7,55 (d, 2H, J = 8,4 Hz). Anal. calc. para C₃₂H₃₇N₃O₂: C, 77,54; H, 7,52; N, 8,48. Observado: C, 77,70; H, 7,41; N, 8,54.

EJEMPLO 4.8

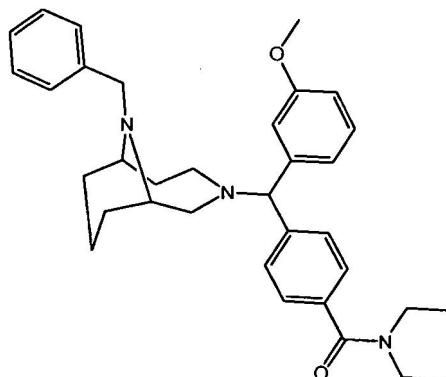
Preparación de {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona



- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.5, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 3.1, el compuesto [4-(cloro-(3-metoxifenil)metil)fenil](pirrolidín-1-il)metanona del Ejemplo 3.2. Se obtuvo el compuesto {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: 44%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl_3) δ 1,40-2,00 (m, 12H); 2,75-3,10 (m, 4H); 3,30-3,50 (m, 2H); 3,55-3,75 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,00-4,20 (m, 2H); 5,07 (s, 1H); 6,90-7,60 (m, 13H). Anal. calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 78,28; H, 7,54; N, 8,05. Observado: C, 77,98; H, 7,52; N, 8,07.
- 10

EJEMPLO 4.9

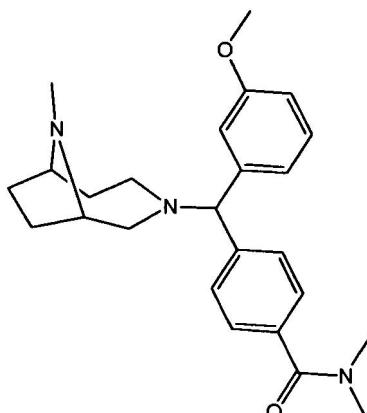
- 15 Preparación de 4-[(10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida



- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 2,3, en lugar de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano del Ejemplo 2.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida. Rendimiento: 28%; $R_f = 0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ 9:1); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1641 (C=O); RMN-¹H (CDCl_3): δ 1,00-1,46 (m, 8H), 1,54-2,05 (m, 6H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,48-2,96 (m, 4H), 3,05-3,62 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 6,63-6,76 (m, 1H), 6,91-7,43 (m, 10H), 7,49 (d, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$). Anal. calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 77,68; H, 8,24; N, 7,99. Observado: C, 77,61; H, 8,23; N, 7,97.
- 25

EJEMPLO 4.10

Preparación de 4-[(9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



5

Se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano y de 4-[cloro-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida, los compuestos obtenidos, respectivamente, en los Ejemplos 2.4 y 3.5.

10

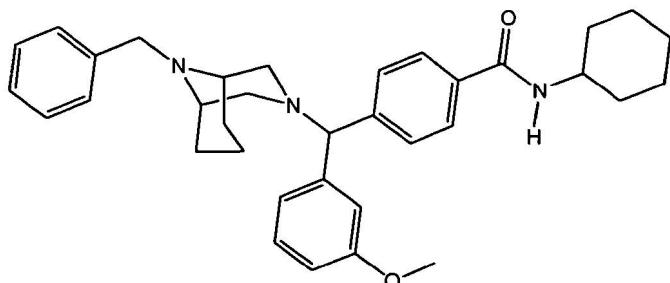
Se obtuvo el compuesto 4-[(9-metil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento: 71%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,40-1,65 (m,3H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,10-2,30 (m,2H), 2,44 (s,3H), 2,73 (dd,1H,J=2,2 and 10,8Hz), 2,83-3,00 (m,3H), 3,02 (s,6H), 3,10-3,30 (m,2H), 3,79 (s,3H), 4,24 (s,1H), 6,65-6,80 (m,1H), 7,01-7,22 (m,5H), 7,56 (d,2H,J=8,0Hz). Anal. calc. para C₂₅H₃₃N₃O₂: C, 73,68; H, 8,16; N, 10,31. Observado: C, 73,56; H, 8,15; N, 10,28.

15

EJEMPLO 4.11

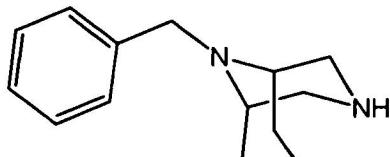
Preparación de 4-[(9-bencil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida

20



25

Se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar de 4-[cloro-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida, el compuesto en el Ejemplo 3.4, y en lugar de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano, el compuesto siguiente de fórmula (1pp).



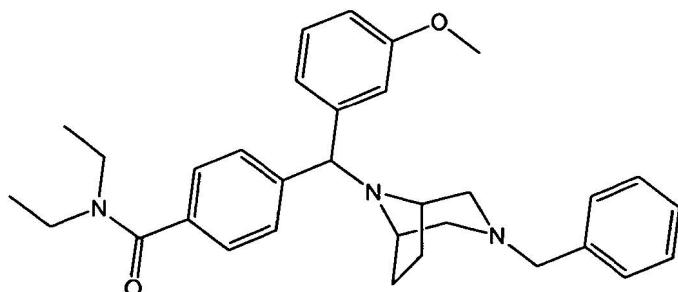
(1pp)

30

preparado tal como se describe en la solicitud de patente US nº 2003/0195217. Se obtuvo el compuesto 4-[(9-bencil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida. Rendimiento: 58%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O), 3200 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,21-2,28 (m,13H), 2,55-2,89 (m,2H), 2,95-3,32 (m,8H), 3,82 (s,3H), 3,99 (s,2H), 4,28 (s,1H), 6,65-6,80 (m, 1H), 7,11-7,43 (m,10H), 7,48 (bs,1H,NH), 7,58 (d,2H,J=7,6Hz). Anal. calc. para C₃₅H₄₃N₃O₂: C, 78,18; H, 8,06; N, 7,81. Observado: C, 78,02; H, 8,05; N, 7,80.

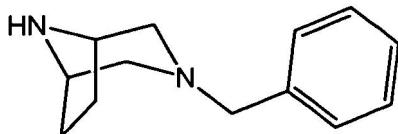
EJEMPLO 4.12

Preparación de 4-[(3-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano, el compuesto siguiente de fórmula (1pr)



10

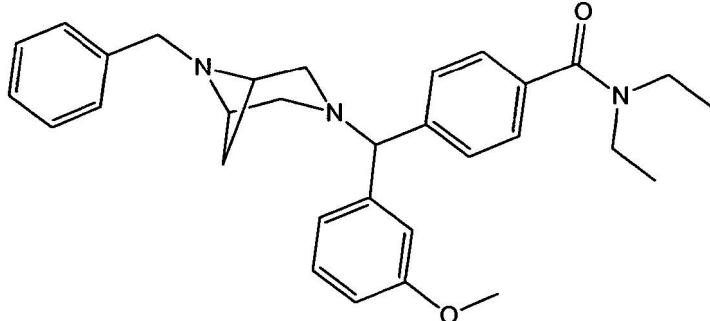
preparado tal como se describe en G. Cignarella *et al.*, J. Org. Chem. 26:2747-2750, 1961.

15 Se obtuvo el compuesto 4-[(3-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 66%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1644 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,05-2,12 (m, 12H), 2,66-2,86 (m, 2H), 2,95-3,22 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 6,74-6,89 (m, 1H), 7,09-7,49 (m, 10H), 7,56 (d, 2H, J=7,8Hz). Anal. calc. para C₃₂H₃₉N₃O₂: C, 77,23; H, 7,90; N, 8,44. Observado: C, 77,15; H, 7,88; N, 8,42.

20

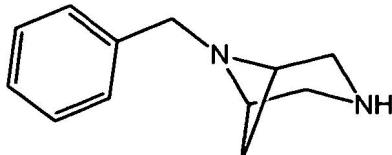
EJEMPLO 4.13

Preparación de 4-[(6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4.1, aunque utilizando en lugar de 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]decano, el compuesto siguiente de fórmula (1pq).



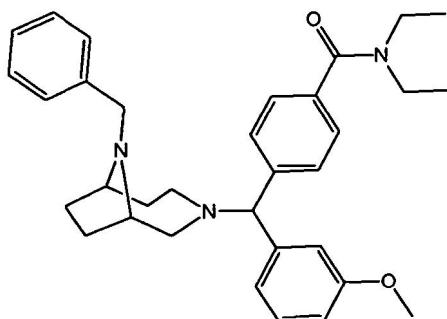
(1pq)

preparado tal como se describe en la solicitud de patente WO nº 2005/108402. Se obtuvo el compuesto 4-[(6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida.

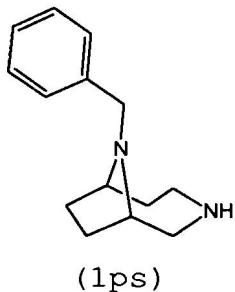
5 Rendimiento: 71%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,14-2,19 (m,11H), 2,65-2,88 (m,2H), 2,96-3,19 (m,5H), 3,78 (s,3H), 3,91 (s,2H), 4,32 (s,1H), 6,67-6,84 (m,1H), 6,99-7,43 (m,10H), 7,63 (d,2H,J=7,9 Hz). Anal. calc. para C₃₁H₃₇N₃O₂: C, 76,98; H, 7,71; N, 8,69. Observado: C, 76,88; H, 7,70; N, 8,67.

Ejemplo 4.14

10 Preparación de 4-[(9-bencil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida



15 Se siguió el mismo procedimiento del Ej. 4.1, aunque sustituyendo 9-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}] por 9-bencil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonano de fórmula (1ps), que presenta la fórmula siguiente:



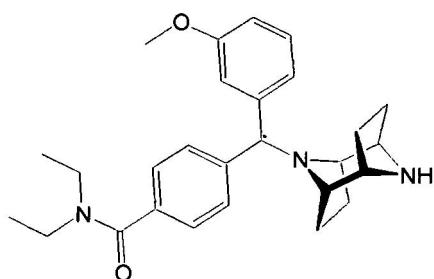
La preparación de 1ps se llevó a cabo según Audouze K. et al., J. Med. Chem. 49:3159-3171, 2006.

20 La síntesis proporcionó el compuesto 4-[(9-bencil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida

25 Rendimiento: 50%; R_f = 0,33 (CHCl₃/MeOH 9,8:0,2); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1645 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,00-1,42 (m,6H), 1,43-1,49 (m,1H), 1,64-1,82 (m,2H), 1,87-2,06 (m,2H), 2,13-2,38 (m,2H), 2,45-2,65 (m,2H), 2,70-2,85 (m,1H), 3,05-3,14 (m,1H), 3,17-3,37 (m,3H), 3,44-3,60 (m,2H), 3,74 (bs,2H), 3,77 (s,3H), 4,40 (s,1H), 6,67-6,76 (m,1H), 6,92-6,99 (m,1H), 7,00-7,09 (m,1H), 7,12-7,22 (m,2H), 7,23-7,32 (m,4H), 7,33-7,43 (m,3H), 7,47 (d,1H,J=8,1Hz). Anal. calc. para C₃₃H₄₁N₃O₂: C, 77,46; H, 8,08; N, 8,21. Observado: C, 77,39; H, 8,07; N, 8,19.

30 EJEMPLO 5.1

Preparación de 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida

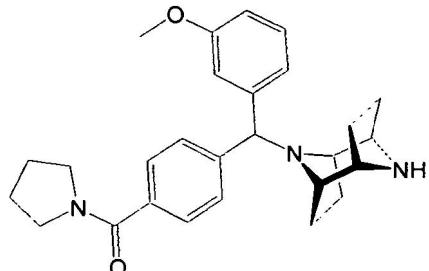


Se mezclaron 0,38 mmoles del compuesto 4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida obtenidos en el Ejemplo 4.1, con paladio al 10% en peso sobre carbono (0,1 equivalentes) en etanol (5 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a una presión de 45 psi de H₂ y a una temperatura de 60°C durante 6 horas. Al final de la reacción se eliminó el catalizador mediante filtración bajo vacío. A continuación, se evaporó el solvente bajo vacío, obteniendo el compuesto 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1630 (C=O), 3200 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,45 (m, 6H); 1,90-2,43 (m, 10H); 2,90-3,10 (m, 2H); 3,10-3,30 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,66 (bs, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,26 (s, 1H); 6,75-6,80 (m, 1H); 7,03-7,38 (m, 5H); 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₂₇H₃₅N₃O₂: C, 74,79; H, 8,14; N, 9,69. Observado: C, 75,04; H, 8,13; N, 9,67.

5

10

EJEMPLO 5.2

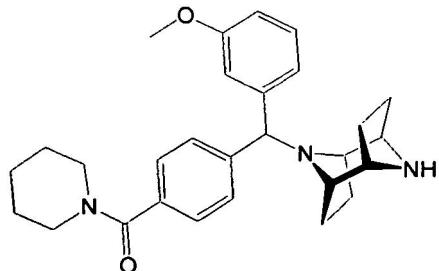
Preparación de {4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-ilmetanona

15

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona del Ejemplo 4.2 en lugar del compuesto del Ejemplo 4.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1650 (C=O), 3300 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,80-2,10 (m, 11H); 2,30-2,40 (m, 2H); 2,80-3,00 (m, 2H); 3,30-3,45 (m, 4H); 3,55-3,70 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,29 (s, 1H); 6,70-6,80 (m, 1H); 7,00-7,30 (m, 3H); 7,43 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₂₇H₃₃N₃O₂: C, 75,15; H, 7,71; N, 9,74. Observado: C, 75,09; H, 7,69; N, 9,71.

20

EJEMPLO 5.3

Preparación de {4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-ilmetanona

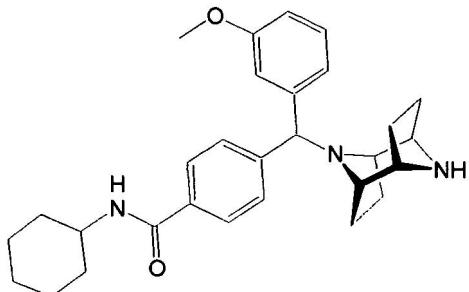
25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona del Ejemplo 4.3. Se obtuvo el compuesto {4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona.

Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,90 (m, 13H); 2,20-2,40 (m, 2H); 2,75-2,95 (m, 2H); 3,06 (s, 2H); 3,22-3,45 (m, 2H); 3,60-3,75 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,22 (s, 1H); 6,70-6,80 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 5H); 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₂₈H₃₅N₃O₂: C, 75,47; H, 7,92; N, 9,43. Observado: C, 75,20; H, 7,90; N, 9,41.

EJEMPLO 5.4

Preparación de 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-ciclohexilbenzamida



5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida del Ejemplo 4.4.

10

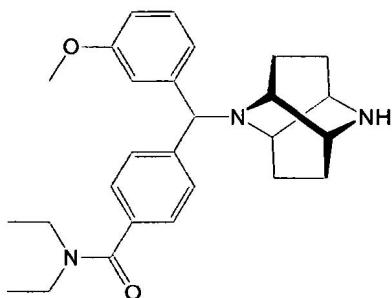
Se obtuvo el compuesto 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida. Rendimiento: 80%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3100 (NH), 3300 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,05-1,45 (m, 6H); 1,50-2,00 (m, 6H); 2,00-2,35 (m, 6H); 2,40-2,55 (m, 2H); 3,60-3,77 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,33 (s, 1H); 6,74 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 11,6 Hz); 7,10-7,25 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,75 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₂₉H₃₇N₃O₂: C, 75,78; H, 8,11; N, 9,14. Observado: C, 75,53; H, 8,09; N, 9,11.

15

EJEMPLO 5.5

Preparación de 4-[(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

20

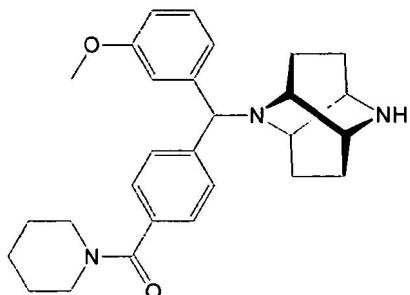


25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida del Ejemplo 4.5. Se obtuvo el compuesto 4-[(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 90%. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1670 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,40 (m, 6H); 1,90-2,50 (m, 10H); 2,90-3,00 (m, 2H); 3,10-3,30 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,95 (s, 1H); 6,65-6,85 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 5H); 7,48 (d, 2H, J = 6,0 Hz). Anal. calc. para C₂₇H₃₅N₃O₂: C, 74,79; H, 8,14; N, 9,69. Observado: C, 74,81; H, 8,11; N, 9,68.

EJEMPLO 5.6

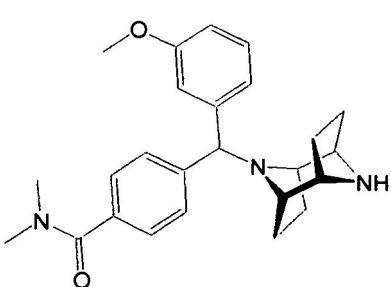
Preparación de {4-[{(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-ilmetanona



- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona del Ejemplo 4.6. Se obtuvo el compuesto {4-[{(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo. IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl_3) δ 1,40-2,10 (m, 16H); 2,15-2,30 (m, 1H); 2,80-3,00 (m, 2H); 3,15-3,45 (m, 2H); 3,50-3,75 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,00-5,25 (m, 3H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,65-7,40 (m, 6H); 7,95-8,15 (m, 2H). Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 75,47; H, 7,92; N, 9,43. Observado: C, 75,23; H, 7,90; N, 9,41.

EJEMPLO 5.7

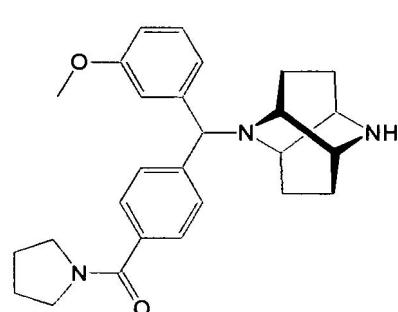
15 Preparación de 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(10-bencil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida del Ejemplo 4.7.
- 25 Se obtuvo el compuesto 4-[(9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento: cuantitativo; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1620 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl_3) δ 2,00-2,50 (m, 10H); 2,90-3,10 (m, 9H); 3,78 (s, 3H); 4,34 (s, 1H); 6,70-6,85 (m, 1H); 7,00-7,60 (m, 7H). Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 74,04; H, 7,70; N, 10,36. Observado: C, 74,21; H, 7,69; N, 10,39.

EJEMPLO 5.8

30 Preparación de {4-[{(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona



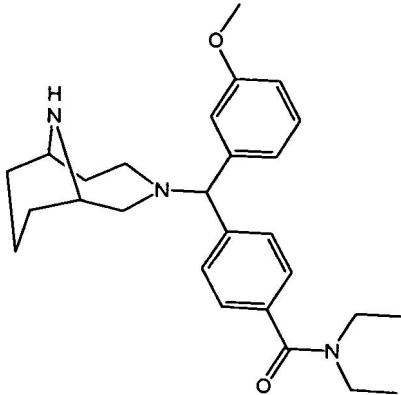
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4.1, el compuesto {4-[(7-bencil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona del Ejemplo 4.8. Se obtuvo el compuesto {4-[(2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: 90%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3100 (NH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,10-2,20 (m, 11H); 2,25-2,35 (m, 2H); 2,95-3,05 (m, 2H); 3,30-3,40 (m, 3H); 3,55-3,75 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,96 (s, 1H); 7,00-7,09 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 2H); 7,40-7,55 (m, 4H). Anal. calc. para C₂₇H₃₃N₃O₂: C, 75,14; H, 7,71; N, 9,74. Observado: C, 74,98; H, 7,69; N, 93,73.

5

EJEMPLO 5.9

10

Preparación de 4-[(3,10-diazabiciclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



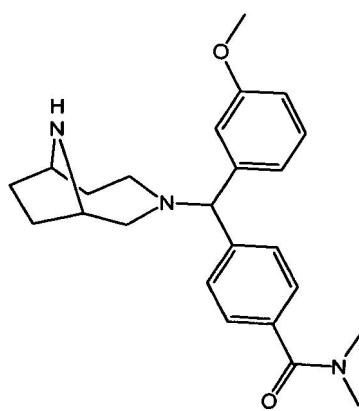
15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando en lugar del compuesto del Ejemplo 4.9, el compuesto del Ejemplo 4.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(3,10-diazabicyclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 35%; R_f = 0.30 (CHCl₃/MeOH 9:1); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O), 3130 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,00-1,32 (m, 8H), 1,42-2,35 (m, 7H), 2,47-2,64 (m, 1H), 2,72-3,06 (m, 4H), 3,12-3,32 (m, 2H), 3,40-3,62 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 6,68-6,78 (m, 1H), 6,90-7,07 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 2H). Anal. calc. para C₂₇H₃₇N₃O₂: C, 74,45; H, 8,56; N, 9,65. Observado: C, 74,28; H, 8,54; N, 9,63.

20

EJEMPLO 5.10

25

Preparación de 4-[(3,9-diazabiciclo[4.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



30 Se añadieron 0,4 ml de formato de 2,2,2-tricloroetilcloro y 0,52 g de K₂CO₃ a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 4.10 (1,02 g) en tolueno (25 ml), mantenido bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla se calentó adicionalmente bajo refugio durante 16 horas y finalmente se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa de ácido cítrico al 15% y seguidamente con solución hipersalina. Al final de los lavados, se recuperó la fase orgánica y se deshidrató sobre sulfato sódico. Tras la evaporación del solvente, se obtuvieron 1,21 g de un aceite amarillo pálido (carbamato). Se disolvió el aceite en 25 ml de ácido acético glacial. A la solución se añadieron 0,82 g de cinc en polvo. La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y finalmente se diluyó con aproximadamente 25 ml de tolueno. Se evaporó el solvente bajo vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano. La solución se extrajo tres veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 15% en peso. Las fases acuosas se agitaron con diclorometano, y después se llevaron a

35

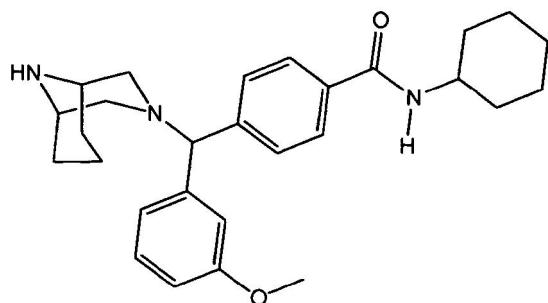
un pH alcalino con NH₄OH conc. y se extrajeron nuevamente con diclorometano. Se deshidrataron con sulfato sódico las fases orgánicas agrupadas y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 0,52 g del compuesto 4-[(3,9-diazabiciclo[4.2.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)-metil]-N,N-dimetilbenzamida. Rendimiento: 62%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1646 (C=O), 3120 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,39-1,65 (m,3H), 1,74-1,97 (m,1H), 2,11-2,30 (m,2H), 2,66 (bs,1H), 2,75 (dd,1H,J=2,2 and 11,0Hz), 2,81-3,04 (m,3H), 3,05 (s,6H), 3,11-3,32 (m,2H), 3,81 (s,3H), 4,27 (s,1H), 6,63-6,79 (m,1H), 7,00-7,20 (m,5H), 7,55 (d,2H,J=8,1Hz). Anal. calc. para C₂₄H₃₁N₃O₂: C, 73,25; H, 7,94; N, 10,68. Observado: C, 73,11; H, 7,92; N, 10,65.

5

EJEMPLO 5.11

10

Preparación de 4-[(3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida

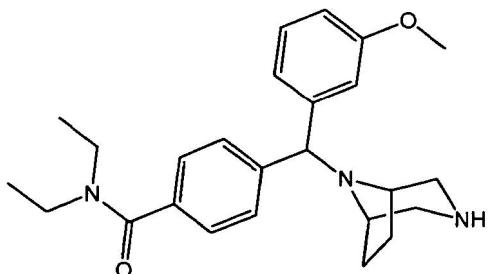


15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto del Ejemplo 4.11 en lugar del compuesto del Ejemplo 4.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida.

20 Rendimiento: 96%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1642 (C=O), 3230 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,19-2,27 (m,13H), 2,53-2,88 (m,2H), 2,90 (bs,1H), 2,93-3,33 (m,8H), 3,81 (s,3H), 4,29 (s,1H), 6,63-6,82 (m,1H), 7,14-7,45 (m,5H), 7,49 (bs,1H,NH), 7,57 (d,2H,J=7,8Hz). Anal. calc. para C₂₈H₃₇N₃O₂: C, 75,13; H, 8,33; N, 9,93. Observado: C, 75,08; H, 8,32; N, 9,37.

EJEMPLO 5.12

25 Preparación de 4-[(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida

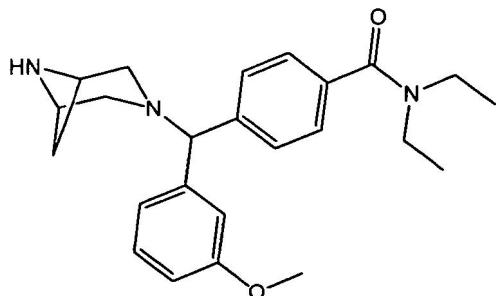


30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto del Ejemplo 4.12 en lugar del compuesto del Ejemplo 4.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida.

Rendimiento: 96%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1641 (C=O), 3220 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,12-2,11 (m,12H), 2,69-2,82 (m,2H), 2,95 (bs,1H), 2,98-3,24 (m,6H), 3,79 (s,3H), 4,35 (s,1H), 6,72-6,91 (m,1H), 7,05-7,48 (m,5H), 7,60 (d,2H,J=8,0Hz). Anal. calc. para C₂₅H₃₃N₃O₂: C, 73,68; H, 8,16; N, 10,31. Observado C, 73,60; H, 8,15; N, 10,29.

EJEMPLO 5.13

Preparación de 4-[(3,6-diazabiciclo[3.2.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

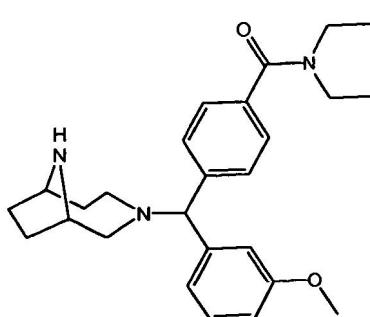


5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 5.1, aunque utilizando el compuesto del Ejemplo 4.13 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 4.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(3,6-diazabiciclo[3.2.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida.

10 Rendimiento: 92%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1641 (C=O), 3230 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,11-2,21 (m, 11H), 2,59 (bs, 1H), 2,61-2,89 (m, 2H), 2,95-3,20 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 6,65-6,85 (m, 1H), 6,98-7,45 (m, 5H), 7,60 (d, 2H, J=7,9Hz). Anal. calc. para C₂₄H₃₁N₃O₂: C, 73,25; H, 7,94; N, 10,68. Observado: C, 73,17; H, 7,93; N, 10,66.

Ejemplo 5.14

15 Preparación de 4-[(3,9-diazabiciclo[4.3.1]nonán-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



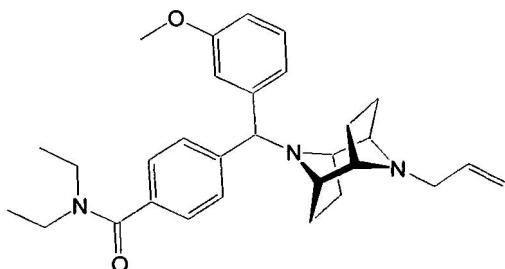
20 Se siguió el mismo procedimiento del Ej. 5.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ej. 4.14 en lugar del compuesto preparado en el Ej. 4.1.

La síntesis proporcionó el compuesto 4-[(3,9-diazabiciclo[4.3.1]nonán-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida.

25 Rendimiento: 41%; R_f = 0,38 (CHCl₃/MeOH 9:1); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1641 (C=O), 3133 (NH); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,01-1,31 (m, 6H), 1,47-1,60 (m, 1H), 1,82-2,25 (m, 4H), 2,33-2,61 (m, 2H), 2,63-2,92 (m, 4H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,42-3,62 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 6,91-7,03 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 2H). Anal. calc. para C₂₆H₃₅N₃O₂: C, 74,07; H, 8,37; N, 9,97. Observado: C, 73,99; H, 8,35; N, 9,94.

EJEMPLO 6.1

Preparación de 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

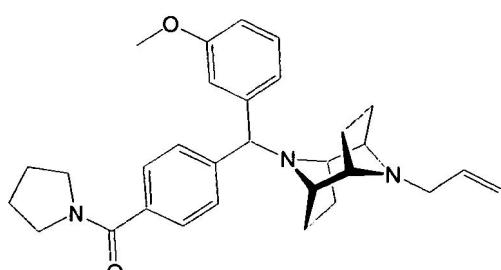


Una mezcla formada del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.1 (0,98 mmoles), bromuro de alilo (1,5 equivalentes) y carbonato potásico anhídrido (3 equivalentes) en acetona (25 ml) se calentó bajo refluxo durante 14 horas. Al final se filtró y el filtrado se evaporó bajo vacío. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida.

Rendimiento: 96%. p.f.: 99-101°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,30 (m, 6H); 1,50-2,20 (m, 8H); 2,70-2,90 (m, 6H); 3,20-3,35 (m, 2H); 3,40-3,55 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 4,98-5,15 (m, 2H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,65-6,80 (m, 1H); 7,00-7,20 (m, 5H); 7,54 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₀H₃₉N₃O₂: C, 76,07; H, 8,30; N, 8,87. Observado: C, 75,95; H, 8,27; N, 8,85.

EJEMPLO 6.2

Preparación de {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona

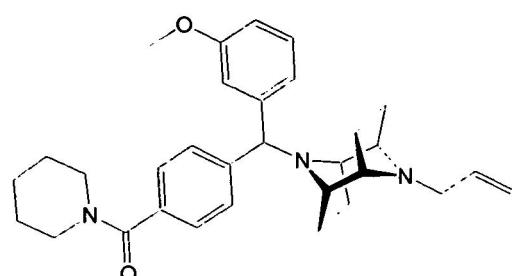


Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.2 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona.

Rendimiento: 94%. p.f.: 46-48°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,60-2,30 (m, 12H); 2,70-2,95 (m, 6H); 3,30-3,45 (m, 2H); 3,50-3,70 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 4,95-5,15 (m, 2H); 5,70-5,95 (m, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,15 (m, 3H); 7,41 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,55 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₀H₃₇N₃O₂: C, 76,40; H, 7,91; N, 8,91. Observado: C, 76,27; H, 8,02; N, 8,80.

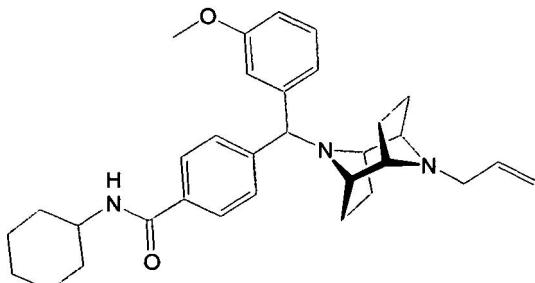
EJEMPLO 6.3

Preparación de {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona



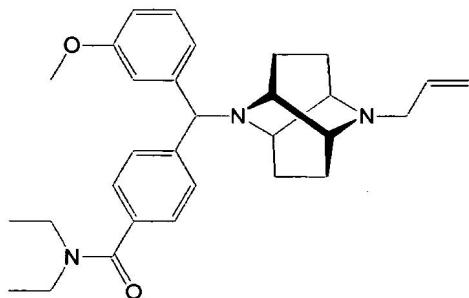
5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.3 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo. p.f.: 134-136°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1650 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,90 (m, 10H); 1,91-2,00 (m, 2H); 2,10-2,25 (m, 2H); 2,70-2,95 (m, 6H); 3,20-3,45 (m, 2H); 3,55-3,75 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 5,00-5,20 (m, 2H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,70-6,80 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 5H); 7,55 (d, 2H, J= 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₁H₃₉N₃O₂: C, 76,67; H, 8,09; N, 8,65. Observado: C, 76,45; H, 8,11; N, 8,67.

10 EJEMPLO 6.4

10 Preparación de 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.4 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexil-benzamida. Rendimiento: cuantitativo. p.f.: 58-60°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,10-1,80 (m, 14H); 1,85-2,10 (m, 4H); 2,15-2,20 (m, 2H); 2,70-2,95 (m, 5H); 3,78 (s, 3H); 4,31 (s, 1H); 5,00-5,20 (m, 2H); 5,70-5,95 (m, 2H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,25 (m, 3H); 7,50-7,70 (m, 4H). Anal. calc. para C₃₂H₄₁N₃O₂: C, 76,92; H, 8,27; N, 8,41. Observado: C, 76,71; H, 8,30; N, 8,39.

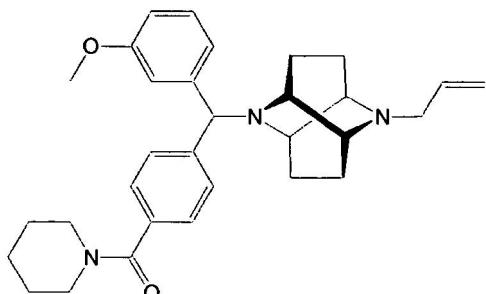
20 EJEMPLO 6.5

20 Preparación de 4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.5 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethyl-benzamida. Rendimiento: 80%. p.f.: 217-220°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,95 (m, 16H); 2,77-2,89 (m, 2H); 3,15-3,30 (m, 2H); 3,32-3,40 (m, 2H); 3,40-3,60 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,00-5,25 (m, 3H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,65-6,75 (m, 1H); 7,00-7,30 (m, 5H); 7,53 (dd, 2H, J = 2,0 y 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₀H₃₉N₃O₂: C, 76,07; H, 8,30; N, 8,87. Observado: C, 76,21; H, 8,29; N, 8,89.

EJEMPLO 6.6

Preparación de {4-[^{3,8}(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona



5

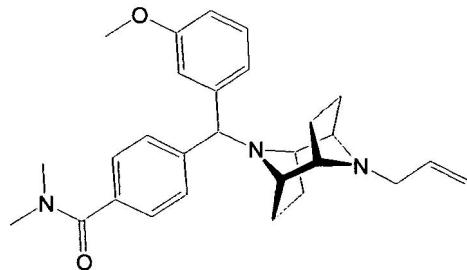
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.6 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto {4-[7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: 90%. p.f.: 94-96°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,15-2,00 (m, 18H); 2,75-2,85 (m, 2H); 3,20-3,40 (m, 2H); 3,60-3,75 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 5,00-5,25 (m, 3H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,65-7,40 (m, 6H); 7,95-8,15 (m, 2H). Anal. calc. para C₃₁H₃₉N₃O₂: C, 76,67; H, 8,09; N, 8,65. Observado: C, 76,76; H, 8,12; N, 8,59.

10

EJEMPLO 6.7

15

Preparación de 4-[^{2,5}(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



20

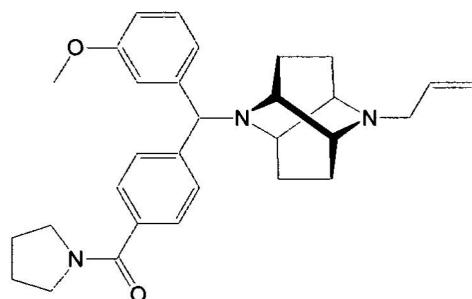
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.7 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[^{2,5}(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetil-benzamida. Rendimiento: 88%; p.f.: 100-103°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1670 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,50-2,10 (m, 8H); 2,70-3,10 (m, 12H); 3,79 (s, 3H); 4,29 (s, 1H); 4,95-5,15 (m, 2H); 5,70-5,95 (m, 1H); 6,60-6,68 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 5H); 7,56 (d, 2H, J = 7,4 Hz). Anal. calc. para C₂₈H₃₅N₃O₂: C, 75,47; H, 7,92; N, 9,43. Observado: C, 75,16; H, 7,94; N, 9,39.

25

EJEMPLO 6.8

30

Preparación de {4-[^{3,8}(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-metoxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona



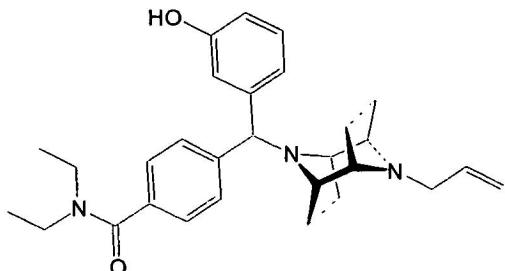
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.8 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto {4-[^{3,8}(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-

metoxifenil)metil]fenil]-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo, p.f.: 126-128°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1680 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,10-2,00 (m, 12H); 2,70-3,00 (m, 4H); 3,20-3,50 (m, 4H); 3,50-3,70 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 5,00-5,25 (m, 3H); 5,70-5,90 (m, 1H); 6,65-6,80 (m, 1H); 7,00-7,35 (m, 3H); 7,40 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₀H₃₇N₃O₂: C, 76,40; H, 7,91; N, 8,91. Observado: C, 76,56; H, 7,88; N, 8,92.

5

EJEMPLO 6.9

Preparación de 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida



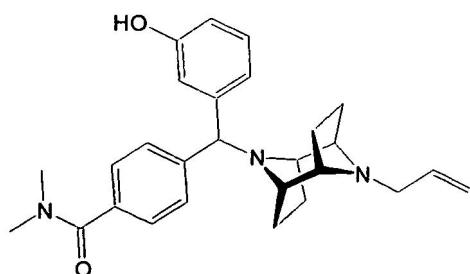
10

Se preparó una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 6.1 (0,50 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió tribromuro de boro (2 equivalentes). La solución se agitó a 0°C durante 1,5 horas. A continuación, se añadieron 20 ml de una solución acuosa al 1% en peso de hidróxido potásico. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano y se lavó con agua (15 ml tres veces). Las fases orgánicas agrupadas se deshidrataron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de solventes de acetonitrilo/agua 1/1 (v/v). Se obtuvo el compuesto 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metyl]-N,N-dietil-benzamida. Rendimiento: cuantitativo. p.f.: 112-115°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3400 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,00-1,35 (m, 6H); 1,60-2,30 (m, 8H); 2,70-3,10 (m, 6H); 3,20-3,35 (m, 2H); 3,45-3,75 (m, 2H); 4,26 (s, 1H); 5,30-5,50 (m, 2H); 6,40-6,60 (m, 2H); 6,65-6,75 (m, 1H); 6,90-7,40 (m, 5H); 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₂₉H₃₇N₃O₂: C, 75,78; H, 8,11; N, 9,14. Observado: C, 75,49; H, 8,13; N, 9,17.

25

EJEMPLO 6.10

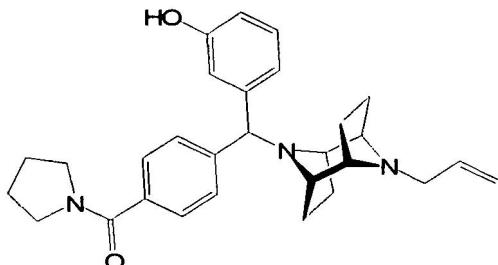
Preparación de 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.7 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-aliil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metyl]-N,N-dimetil-benzamida. Rendimiento: 90%. p.f.: 99-101°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1650 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,50-2,10 (m, 8H); 2,50-3,10 (m, 12H); 4,30 (s, 1H); 5,30-5,55 (m, 2H); 6,40-6,60 (m, 1H); 6,65-6,80 (m, 1H); 7,00-7,80 (m, 7H); 8,70 (bs, 1H). Anal. calc. para C₂₇H₃₃N₃O₂: C, 75,14; H, 7,71; N, 9,74.
 35 Observado: C, 74,98; H, 7,68; N, 9,58.

EJEMPLO 6.11

Preparación de {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona



5

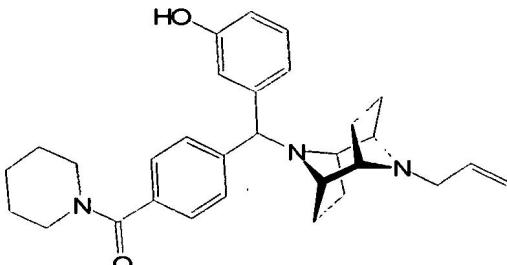
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.2 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: 93%. p.f.: 156-158°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1650 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,60-2,20 (m, 12H); 2,50-3,10 (m, 5H); 3,55-3,80 (m, 3H); 4,28 (s, 1H); 5,20-5,60 (m, 2H); 6,40-6,60 (m, 1H); 6,85-7,00 (m, 1H); 7,20-7,60 (m, 6H); 8,53 (bs, 1H). Anal. calc. para C₂₉H₃₅N₃O₂: C, 76,12; H, 7,71; N, 9,18. Observado: C, 76,24; H, 7,73; N, 9,17.

10

EJEMPLO 6.12

15

Preparación de {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona



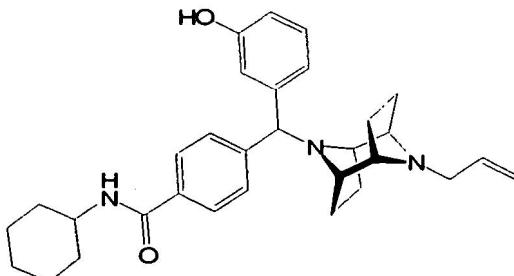
20

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.3 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo. p.f.: 133-135°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,40-1,90 (m, 10H); 1,95-2,00 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H); 3,00-3,20 (m, 2H); 3,22-3,80 (m, 4H); 4,35 (s, 1H); 5,35-5,60 (m, 2H); 6,45-6,70 (m, 1H); 6,75-6,85 (m, 1H); 7,00-7,40 (m, 5H); 7,53 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,95 (bs, 1H). Anal. calc. para C₃₀H₃₇N₃O₂: C, 76,40; H, 7,91; N, 8,91. Observado: C, 76,55; H, 7,87; N, 8,92.

25

EJEMPLO 6.13

30 Preparación de 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida



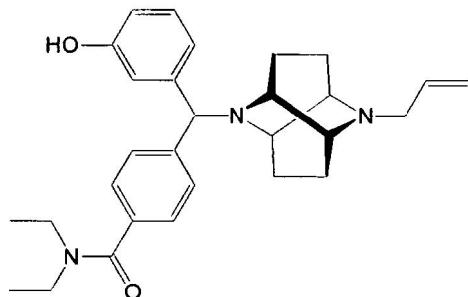
35

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.4 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-alil-9,10-diazatriciclo[4.2.1.1^{2,5}]dec-9-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N-ciclohexil-benzamida. Rendimiento: 80%. p.f.: 68-70°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1690 (C=O), 3300

(OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ1,00-1,50 (m, 10H); 1,55-2,05 (m, 9H); 2,08-2,25 (m, 2H); 2,40-2,80 (m, 4H); 4,31 (s, 1H); 5,40-5,60 (m, 2H); 6,20-6,45 (m, 1H); 6,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 6,90-7,25 (m, 4H); 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,74 (d, 2H, J = 8,0 Hz). Anal. calc. para C₃₁H₃₉N₃O₂: C, 76,67; H, 8,09; N, 8,65. Observado: C, 76,85; H, 8,11; N, 8,63.

5 EJEMPLO 6.14

Preparación de 4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida



- 10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.5 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]-N,N-diethyl-benzamida. Rendimiento: 75%. p.f.: 147-150°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1685 (C=O), 3330 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ1,10-2,30 (m, 16H); 2,85-4,00 (m, 8H); 4,85 (s, 1H); 5,30-5,60 (m, 2H); 6,40-7,60 (m, 9H); 9,55 (bs, 1H). Anal. calc. para C₂₉H₃₇N₃O₂: C, 75,78; H, 8,11; N, 9,14. Observado: C, 75,81; H, 8,06; N, 9,13.

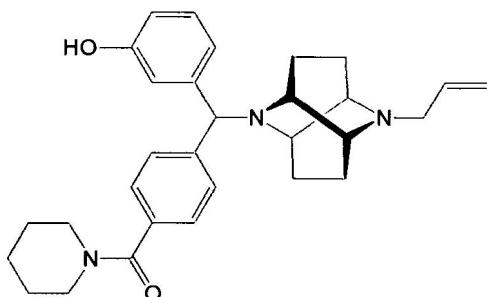
15 EJEMPLO 6.15

Preparación de {4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona

- 20
-
- 25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.8 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto {4-[(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-pirrolidín-1-il-metanona. Rendimiento: cuantitativo. p.f.: 140-142°C; IR (Nujol) (λ = cm⁻¹) 1670 (C=O), 3300 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ1,30-2,40 (m, 12H); 2,80-3,15 (m, 2H); 3,20-4,00 (m, 8H); 4,90 (s, 1H); 5,35-5,60 (m, 2H); 6,30-6,55 (m, 1H); 6,70-6,80 (m, 1H); 6,85-6,95 (m, 1H); 7,00-7,15 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,50-7,60 (m, 2H); 9,20 (bs, 1H). Anal. calc. para C₂₉H₃₅N₃O₂: C, 76,12; H, 7,71; N, 9,81. Observado: C, 75,89; H, 7,73; N, 9,70.

EJEMPLO 6.16

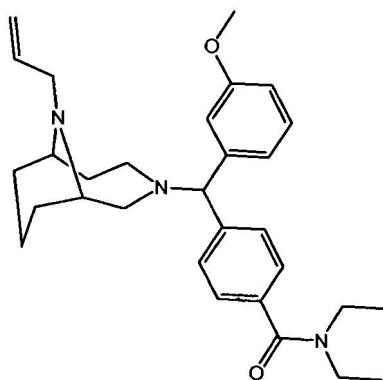
Preparación de {4-[{(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona



- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.9, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 6.6 en lugar del compuesto del Ejemplo 6.1. Se obtuvo el compuesto {4-[{(7-alil-2,7-diazatriciclo[4.4.0.0^{3,8}]dec-2-il)-(3-hidroxifenil)metil]fenil}-piperidín-1-il-metanona. Rendimiento: 91%. p.f.: 70-73°C; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1680 (C=O), 3400 (OH); RMN-¹H (CDCl₃) δ 1,20-1,90 (m, 20H); 3,15-3,40 (m, 2H); 3,55-3,80 (m, 2H); 5,20-5,45 (m, 3H); 6,10-6,20 (m, 1H); 6,60-7,30 (m, 6H); 7,80-8,00 (m, 3H). Anal. calc. para C₃₀H₃₇N₃O₂: C, 76,40; H, 7,91; N, 8,91. Observado: C, 76,38; H, 7,89; N, 8,92.

EJEMPLO 6.17

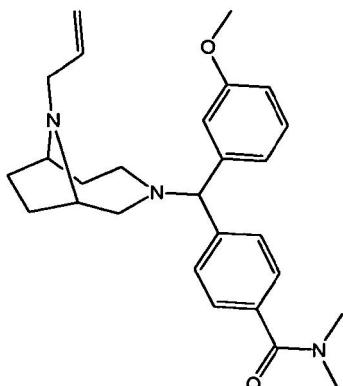
15 Preparación de 4-[(10-alil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.9 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(10-alil-3,10-diazabiciclo[4.3.1]dec-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida.
- 25 Rendimiento: 50%; R_f = 0,27 (CHCl₃/MeOH 9,5:0,5); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1655 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,00-1,48 (m,7H), 1,51-1,72 (m,3H), 1,72-1,95 (m,3H), 1,95-2,14 (m,2H), 2,41-2,92 (m,4H), 3,14-3,38 (m,3H), 3,38-3,65 (m,4H), 3,78 (s,3H), 4,42 (bs,1H), 5,04-5,30 (m,2H), 5,80-6,05 (m,1H), 6,66-6,79 (m,1H), 6,94-7,10 (m,2H), 7,13-7,24 (m,1H), 7,25-7,35 (m,2H), 7,39-7,58 (m,2H). Anal. calc. para C₃₀H₄₁N₃O₂: C, 75,75; H, 8,69; N, 8,83. Observado: C, 75,69; H, 8,67; N, 8,82.

EJEMPLO 6.18

Preparación de 4-[(9-alil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida



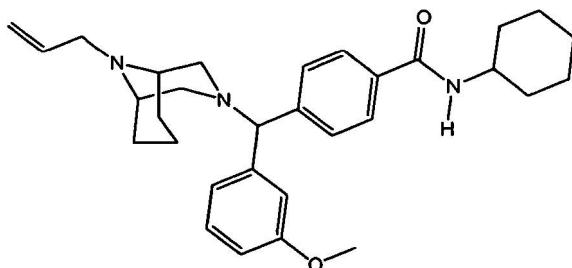
5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.10 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(9-alil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida.

- 10 Rendimiento: 91%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,41-1,65 (m,3H), 1,75-1,94 (m,1H), 2,09-2,28 (m,2H), 2,72 (dd,1H,J=2,2 and 10,9Hz), 2,84-3,02 (m,3H), 3,04 (s,6H), 3,10-3,30 (m,2H), 3,20 (d,2H,J=8,0Hz), 3,78 (s, 3H), 4,22 (s,1H), 4,99-5,17 (m,2H), 5,70-5,89 (m,1H), 6,64-6,79 (m,1H), 7,01-7,21 (m,5H), 7,56 (d,2H,J=8,2Hz). Anal. calc. para C₂₇H₃₅N₃O₂: C, 74,79; H, 8,14; N, 9,69. Observado: C, 74,66; H, 8,13; N, 9,67.

15 EJEMPLO 6.19

Preparación de 4-[(9-bencil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida

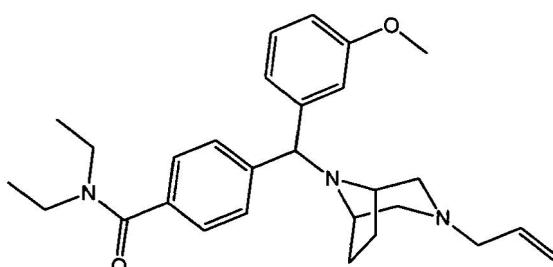


20

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.11 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(9-alil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]non-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N-ciclohexilbenzamida. Rendimiento: 93%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1639 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,19-2,29 (m,13H), 2,52-2,85 (m, 2H), 2,92 (bs,1H), 3,80-3,33 (m,8H), 4,31 (s,3H), 4,99 (s,1H), 5,175,71 (m,1H), 6,59-6,83 (m,5H), 7,47 (bs,1H,NH), 7,54 (d,2H,J=7,8Hz). Anal. calc. para C₃₁H₄₁N₃O₂: C, 76,35; H, 8,47; N, 8,62. Observado: C, 76,29; H, 8,45; N, 8,61.

EJEMPLO 6.20

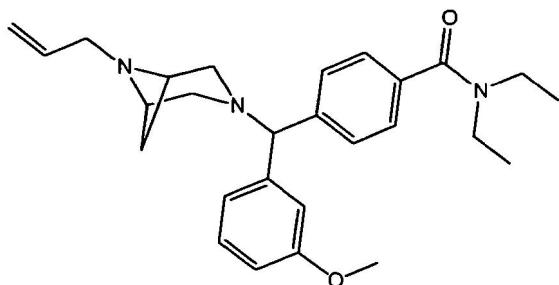
- 30 Preparación de 4-[(3-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-diethylbenzamida



Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto del Ejemplo 5.12 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(3-alil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 89%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1643 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,10-2,20 (m,12H), 2,66-2,80 (m,2H), 2,96-3,22 (m,8H), 3,79 (s,3H), 4,34 (s,1H), 4,98-5,21 (m,2H), 5,75-5,99 (m,1H), 6,70-6,90 (m,1H), 7,03-7,47 (m,5H), 7,58 (d,2H, J=8,0Hz). Anal. calc. para C₂₈H₃₇N₃O₂: C, 75,13; H, 8,33; N, 9,39. Observado: C, 75,08; H, 8,32; N, 9,36.

5 EJEMPLO 6.21

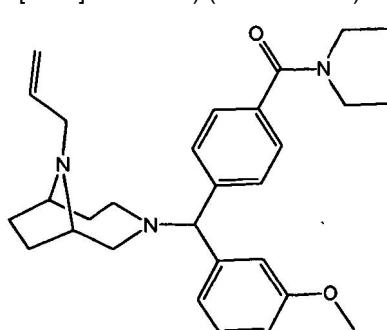
10 Preparación de 4-[(6-alil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ejemplo 5.13 en lugar del compuesto del Ejemplo 5.1. Se obtuvo el compuesto 4-[(6-alil-3,6-diazabiciclo-[3.1.1]hept-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida. Rendimiento: 93%; IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1646 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,15-2,25 (m,11H), 2,57-2,88 (m,2H), 2,94-3,21 (m,7H), 3,80 (s,3H), 4,27 (s,1H), 4,95-5,12 (m,2H), 5,78-5,98 (m,1H), 6,64-6,88 (m,1H), 6,94-7,41 (m,5H), 7,56 (d,2H, J=8,2Hz). Anal. calc. para C₂₇H₃₅N₃O₂: C, 74,79; H, 8,14; N, 9,69. Observado: C, 74,66; H, 8,13; N, 9,68.

20 Ejemplo 6.22

Preparación de 4-[(9-alil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-3-il)-(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida



25 Se siguió el mismo procedimiento del Ej. 6.1, aunque utilizando el compuesto obtenido en el Ej. 5,14 en lugar del compuesto preparado en el Ej. 5.1.

30 La síntesis proporcionó el compuesto 4-[(9-alil-3,9-diazabiciclo[4.2.1]nonán-3-il)(3-metoxifenil)metil]-N,N-dietilbenzamida.

35 Rendimiento: 20%; R_f = 0,32 (CHCl/MeOH 9,5:0,5); IR (Nujol) ($\lambda = \text{cm}^{-1}$) 1643 (C=O); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,03-1,26 (m,6H), 1,40-1,51 (m,1H), 1,70-1,91 (m,2H), 1,92-2,02 (m,2H), 2,21-2,40 (m,2H), 2,47-2,60 (m,2H), 2,72-2,85 (m,1H), 3,17-3,32 (m,5H), 3,39-3,56 (m,3H), 3,77 (s,3H), 4,40 (s,1H), 5,06-5,22 (m,2H), 5,87-6,02 (m,1H), 6,68-6,74 (m,1H), 6,92-6,96 (m,1H), 6,98-7,05 (m,1H), 7,14-7,21 (m,1H), 7,26-7,29 (m,2H), 7,37-7,41 (m,1H), 7,42-7,48 (m,1H). Anal. calc. para C₂₉H₃₉N₃O₂: C, 75,45; H, 8,52; N, 9,10. Observado: C, 75,33; H, 8,51; N, 9,08.

EJEMPLO 7

40 Afinidad hacia los receptores opioidérgicos μ , δ , k

Se evaluó *in vitro* la afinidad de los compuestos sintetizados para los receptores opioidérgicos μ , δ , k mediante estudios de unión de radiorreceptores mediante la utilización del método proporcionado posteriormente en la presente memoria.

El método de unión de receptores permite establecer con qué afinidad y especificidad se une un compuesto específico a un receptor particular.

- 5 Para evaluar la afinidad de un compuesto para uno o más receptores particulares, se utiliza una preparación de un tejido en el que se encuentran presentes el receptor o receptores particulares, con los que se pone en contacto el compuesto. El compuesto sometido a ensayo se reta con un compuesto marcado radioactivamente cuya afinidad para el mismo receptor o receptores es conocida. La capacidad del compuesto sometido a ensayo de desplazar el compuesto radioactivo del receptor proporciona un índice de la afinidad del compuesto a ensayo para el receptor específico. La cantidad de radioactividad presente en el complejo de receptor-compuesto permite además calcular 10 con gran precisión la cantidad de compuesto unido al receptor. Por lo tanto, mediante dicho método resulta posible establecer con rapidez la afinidad de un nuevo compuesto para un receptor específico y de esta manera determinar su actividad farmacológica. Con el mismo protocolo experimental resulta posible evaluar la afinidad del compuesto para otros receptores y de esta manera establecer el grado de especificidad del compuesto hacia dichos receptores adicionales.
- 15 15 La técnica de unión de receptores, aparte de ser utilizada para el cribado de nuevas moléculas con actividad farmacológica, puede proporcionar información útil sobre los cambios que tienen lugar al nivel de los receptores, relacionados, por ejemplo, con una exposición prolongada a fármacos y/o a patologías particulares. Bajo dichas condiciones, en efecto, pueden tener lugar cambios en la cantidad de receptores presentes, o cambios conformacionales, que alteran la afinidad de unión de los agonistas o antagonistas, afectando por lo tanto a la funcionalidad de los receptores mismos.
- 20 20 La experimentación se ha llevado a cabo según las directrices de la Comunidad Europea para la experimentación animal (EEC nº 86/609), mediante la utilización de animales de laboratorio (ratones macho CD1 Charles River Italy, Calco, LC, Italia), alojados en grupos de veinte por jaula, bajo condiciones de estabulación estándares (temperatura $22\pm2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa: 60%, luz artificial con ciclo de luz/oscuridad de 12 horas). Los alimentos y el agua se proporcionaron *ad libitum*.
- 25 30 Los experimentos de unión se llevaron a cabo siguiendo los métodos siguientes:
- 30 30 *Receptores κ :* Se utilizaron ratones CD1 macho que pesaban 20 a 25 g. Los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical y se diseccionaron rápidamente los cerebros completos (excluyendo el cerebelo) y se almacenaron en hielo. Se homogeneizó el tejido en 40 volúmenes (p/v) de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) utilizando un Ultra-Turrax, después se centrifugaron durante 20 minutos a 48.000 x g en una centrífuga refrigerada a 4°C. Se resuspendió el sobrenadante en el mismo tampón y se incubó a 37°C durante 30 minutos en un baño oscilante. Al final de la incubación la suspensión se centrifugó a 48.000 x g durante 15 minutos y los pellets obtenidos se resuspendieron en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl. El experimento de unión se llevó a cabo en un volumen de 1 ml de suspensión a la temperatura de 25°C con un contenido de proteínas en la muestra de aproximadamente 800 a 1.000 µg. La incubación se llevó a cabo durante 60 minutos en presencia de diversas 35 concentraciones del ligando $^{3}\text{H-U-69.593}$ (41,7 Ci/mmol). Se determinó la unión no específica en presencia de U69593 (10 µM). A continuación, se interrumpió la incubación llevando a cabo una filtración rápida con el aparato de filtración Brandell®, Gaithersburg, MD, USA), mediante la utilización de filtros GF/C (Whatman®).
- 40 40 *Receptores μ y δ :* los experimentos se llevaron a cabo siguiendo el método descrito por Unterwald (1995), mediante la utilización de ratones CD1 macho que pesaban 20 a 25 g, en grupos de veinte por jaula, bajo condiciones 45 estándares de estabulación (temperatura $22\pm2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa: 60%, luz artificial con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas). Tras el sacrificio, se diseccionó rápidamente el cerebro completo (excluyendo el cerebelo). Los tejidos obtenidos de esta manera se homogeneizaron rápidamente con un equipo Polytron® en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM), pH 7,4, y el homogenado se centrifugó a 48.000 x g durante 20 minutos a 4°C. Los pellets obtenidos tras la centrifugación se suspendieron en 50 volúmenes del mismo tampón y las suspensiones preparadas 50 de esta manera se incubaron a 37°C durante 45 minutos, en un baño oscilante, para facilitar la separación de los opióides endógenos de los receptores. Al final de la incubación las suspensiones se centrifugaron a 48.000 x g durante 20 minutos a 4°C y los pellets resultantes se resuspendieron en 40 volúmenes de tampón Tris-HCl (50 mM), pH 7,4. La suspensión de membranas cerebrales se utilizó para los ensayos de unión.
- 55 55 El experimento de unión se llevó a cabo en un volumen de 2 ml, a la temperatura de 25°C, con 50 a 100 µg de proteínas en cada muestra; la incubación se llevó a cabo durante 60 minutos en presencia de 1 nM de $[^{3}\text{H}]$ -DAMGO (54,5 Ci/mmol) o 1 nM de $[^{3}\text{H}]$ -DPDPE (45 Ci/mmol), respectivamente, para el estudio de los receptores μ y δ .
- 60 60 Se determinó la unión no específica en presencia de naloxona (10 µM). Para determinar las curvas de exposición, se utilizaron por lo menos ocho concentraciones diferentes para cada uno de los compuestos sometidos a ensayo. Se utilizó morfina a concentraciones comprendidas entre 10^{-10} y 10^{-5} M a modo del compuesto de referencia.
- 65 65 Se interrumpió la incubación mediante filtración rápida de la suspensión a través de filtros GF/B (Whatman®) mediante un dispositivo de filtración (Brandel®, Gaithersburg, MD, USA). Los filtros se lavaron tres veces con 5 ml de tampón Tris-HCl frío (50 mM), pH 7,4.

Se determinó la radioactividad utilizando un contador de centelleo líquido (Tricarb® 2100, Packard, Meridien, IL, USA) mediante la utilización de tres ml de líquido de centelleo (Ultima Gold MV, Packard, Meridien, IL, USA).

5 La determinación de las proteínas se llevó a cabo mediante el método Bradford (1976) mediante la utilización del protocolo y los reactivos suministrados por Bio-Rad (Milano, Italia).

La afinidad de los compuestos para los receptores μ , δ y κ se expresan en términos de K_i .

10 Se muestran en la Tabla 1 los resultados de los experimentos de unión.

Tabla 1

Afinidad del compuesto de la invención hacia los receptores opioidérgicos μ , δ y κ . Los valores de afinidad se expresan como K_i			
Compuesto (Ejemplo)	$K_i \mu$ (nM)	$K_i \delta$ (nM)	$K_i \kappa$ (nM)
6.1	1633 \pm 186	0,203 \pm 0,032	55 \pm 25
6.2	585 \pm 101	1,00 \pm 0,04	1000 \pm 100
6.3	650 \pm 96	1,03 \pm 0,10	706 \pm 101
6.4	2000 \pm 289	45,0 \pm 3,8	300 \pm 58
6.5	533 \pm 33	0,630 \pm 0,030	1267 \pm 67
6.6	293 \pm 52	22,0 \pm 4,0	4750 \pm 250
6.9	20,0 \pm 0,5	0,230 \pm 0,030	4,80 \pm 0,90
6.10	173,3 \pm 14,5	0,900 \pm 0,100	68,3 \pm 9,0
6.11	23,7 \pm 14,5	0,208 \pm 0,020	4,70 \pm 0,40
6.12	160,0 \pm 15,3	1,30 \pm 0,13	56,0 \pm 8,0
6.13	36,7 \pm 1,7	0,830 \pm 0,200	3,60 \pm 0,50
6.14	61,6 \pm 13,0	0,270 \pm 0,030	93,3 \pm 17,6
6.15	63,2 \pm 12,0	0,700 \pm 0,080	50,0 \pm 6,0
6.16	170 \pm 10	2,50 \pm 0,20	182 \pm 9

EJEMPLO 7A

15 Evaluación de la actividad de los compuestos de fórmula (I) sobre los receptores opioidérgicos δ mediante un modelo *ex vivo* (órgano aislado: conducto deferente de ratón)

20 Es conocido que los compuestos agonistas de los receptores de opioide δ son capaces de reducir las contracciones inducidas eléctricamente en la musculatura del conducto deferente de ratón en un modelo *ex vivo* (E.J. Bilsky *et al.*, J.P.E.T. 273(1):359-366, abril de 1995). Dicho efecto resulta antagonizado por antagonistas selectivos de los receptores de opioide δ , por ejemplo los compuestos ICI 17.4864 y Naltrindol.

25 Para evaluar la actividad de los compuestos de la invención sobre los receptores de opioide δ , los compuestos obtenidos en los Ejemplos 6.1 y 6.9, respectivamente, se sometieron a ensayos llevados a cabo basándose en el método descrito por E.J. Bilsky *et al.*, J.P.E.T. 273(1):359-366, abril de 1995. Los experimentos se llevaron a cabo en muestras de segmentos de conducto deferente obtenido de ratones CD1 (25 a 30 gramos) inmediatamente después del sacrificio. Tras el explante, los segmentos de conducto deferente se transfirieron a una placa de Petri que contenía una solución oxigenada de Krebs (NaCl 118,2 mM, KCl 4,75 mM, KH₂PO₄ 1,19 mM, NaHCO₃ 25,0 mM, glucosa 11,0 mM y CaCl₂ 2,54 mM) con el fin de proceder al lavado de las muestras y su posterior disección en segmentos. Se obtuvieron segmentos de conducto deferente de una longitud entre 1,0 y 1,2 cm. Se sumergieron, de esta manera, en baños que contenían 10 ml de una solución de Krebs oxigenada (95% de O₂ y 5% de CO₂) y se mantuvieron a una temperatura de 37°C. Un extremo del segmento de conducto deferente se unió a un soporte fijo, en el fondo del baño, mientras que el otro extremo se conectó a un transductor de fuerza isométrico (WPI Fort10, Biological Instruments, Besozzo, Italia) para el registro de las contracciones inducidas por los estímulos eléctricos. A continuación, se dejó que las muestras se equilibraran durante 60 minutos, cambiando la solución de Krebs cada 15 minutos. Seguidamente las muestras se sometieron a ciclos de tratamiento en los que la estimulación eléctrica duraba 3 minutos, con un intervalo de 15 minutos antes de la siguiente estimulación. Las contracciones isométricas

- se indujeron con secuencias de 3 pulsos (frecuencia de la secuencia: 0,1 Hz; duración de los pulsos: 2 ms) mediante electrodos de platino situados en los lados de las muestras. Los estímulos eléctricos se generaron con un estimulador Grass S88K y se amplificaron (amplificador de pulso multiplexador 316S, Ugo Basile, Comerio, Italia). Se realizó un seguimiento de las contracciones de la musculatura del conducto deferente con un ordenador, que se registraron y fueron analizadas por un sistema de análisis (PowerLab 400). Se añadieron los compuestos de la invención al conducto deferente en dosis acumulativas, en ausencia o en presencia de uno de los antagonistas siguientes de los receptores de opioide δ : ICI 17.4864 y Naltrindol.
- El efecto de los compuestos sometidos a ensayo sobre las contracciones de la musculatura del conducto deferente se expresó en porcentaje, calculado mediante el establecimiento de una relación entre la amplitud de las contracciones inducidas por las estimulaciones eléctricas después de cada adición del compuesto de ensayo y la amplitud de las contracciones obtenidas en ausencia del mismo compuesto (100%).
- Los resultados obtenidos con los compuestos de los Ejemplos 6.1 y 6.9 se proporcionan en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Los resultados son una media de los datos obtenidos en siete experimentos diferentes.
- Los resultados obtenidos demuestran que ambos compuestos, de los Ejemplos 6.1 y 6.9, inhibieron las contracciones inducidas por la estimulación eléctrica de la musculatura del conducto deferente de ratones. Dicha acción inhibidora fue antagonizada por los compuestos selectivos para el receptor opioidérgico δ ICI 17.4864 ó Naltrindol. Los resultados obtenidos demuestran que ambos compuestos presentan una actividad agonista hacia los receptores de opioide δ .

Tabla 2

% inhibición de la contracción en modelo ex vivo (órgano aislado: conducto deferente de ratón) en presencia del compuesto del Ej. 6.1 (conc. en moles/litro) y tras la adición de Naltrindol NTI (conc. de NTI= 5×10^{-8} M). Los valores medios de los resultados obtenidos en 7 experimentos se proporcionan en la Tabla.						
	Concentración de compuesto Ej. 6.1					
	10^{-11}	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Compuesto Ej. 6.1	5,5	16,0	32,0	51,0	71,5	86,0
Compuesto Ej. 6.1 + NTI	4,0	5,0	11,5	19,0	24,9	41,0

Tabla 3

% de inhibición de la contracción en modelo ex vivo (órgano aislado: conducto deferente de ratón) en presencia del compuesto del Ej. 6.9 (conc. en moles/litro) y tras la adición de Naltrindol NTI (conc. de NTI= 5×10^{-8} M) y de ICI 17.4864 (conc. de IC 17.4864= 2×10^{-6} M), respectivamente. Los valores medios de los resultados obtenidos en 7 experimentos se proporcionan en la Tabla.						
	Concentración de compuesto Ej. 6.9					
	10^{-11}	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Compuesto Ej. 6.9	7,5	17,0	40,0	70,0	83,0	85,0
Compuesto Ej. 6.9 + NTI	3,0	4,5	5,2	8,9	29,0	67,5
Compuesto Ej. 6.9 + ICI 17.4864)	1,8	2,5	4,0	9,5	28,2	52,2

EJEMPLO 8

Preparación de una emulsión que contiene los compuestos de fórmula (I)

- Se disolvieron 0,05 g del compuesto obtenido en el Ej. 6.1 en 1,95 gramos de Miglyol® 812S (triglicéridos del ácido cáprico/caprílico -Sasol). Se calentó la fase aceitosa a 70°C, y una solución acuosa de 1 g de surfactante no iónico Solutol® HS15 (hidroxiestearato de polietilenglicol 660 -BASF) en 7 ml de agua destilada, mantenida a la misma temperatura, se añadió gota a gota bajo agitación (1 gota/segundo). Se llevó a cabo la agitación con un turboemulsificador Politron Ultraturrax (10.000 rpm con sonda de 7 mm) durante 15 minutos adicionales. Se

obtuvieron 10 g de emulsión.

La emulsión se transfirió a un cilindro de vidrio de 25 ml enfriado a 4°C. Tras una hora, la emulsión se calentó a 25°C.

5

La composición (% en peso) de la emulsión era la siguiente:

Oil Miglyol® 812S: Surfactante	19,5%
Solutol® HS15:	10%
Agua:	70%
Compuesto Ej. 6.1:	0,5%

10 La emulsión se almacenó a la temperatura de 25°C y no mostró separación de fases por lo menos durante cinco días después de la preparación.

EJEMPLO 9

Preparación de una emulsión que contiene los compuestos de fórmula (I)

15

Se disolvieron 0,05 gramos del compuesto obtenido en el Ejemplo 6.16 en una mezcla de 1,45 g de aceites de soja (grado farmacéutico). Tras calentar a 60°C, la fase aceitosa se añadió gota a gota bajo agitación, mediante la utilización del turboemulsificador del Ej. 8 a una solución de 2,5 g del copolímero en bloque con cadenas polioxietileno y polioxipropileno Lutrol® F127 (Basf) (surfactante) en 6 ml de solución fisiológica (fase acuosa), mantenida a la misma temperatura.

20

Al final la emulsión se enfrió a 4°C y después se calentó hasta la temperatura de 25°C tal como se describe en el Ej. 8. Se obtuvieron 10 g de emulsión.

25

La composición (% en peso) de componentes de la emulsión era la siguiente:

Aceite de soja:	14,5%
Lutrol® F127:	25%
Fase acuosa:	60%
Compuesto Ejemplo 6.16:	0,5%

La emulsión no mostró separación de fases por lo menos durante cinco días después de la preparación en el caso de que se mantuviese a la temperatura de 25°C.

30

EJEMPLO 10

Preparación de una microemulsión que contiene los compuestos de fórmula (I)

35

Se solubilizaron 4,0 mg del compuesto obtenido en el Ej. 6.1 a 25°C en 6,0 mg del triglicérido Miglyol® 812S (Sasol Germany GmbH). A la solución aceitosa se añadieron 45,0 mg del surfactante no iónico Solutol® HS15 (Basf) y 2,445 g de solución fisiológica bajo agitación, tal como en el Ejemplo 9. La mezcla líquida se calentó durante 5 minutos a 40°C y después se enfrió a temperatura ambiente. La fase líquida final, completamente líquida e isotrópica a 25°C, era una microemulsión que presentaba la composición siguiente (% en peso):

40

Compuesto Ej. 6.1	0,16%
Aceite (Miglyol® 812S):	0,24%
Surfactante Solutol® HS15	1,80%
Fase acuosa (solución fisiológica)	97,80%

EJEMPLO 11

Preparación de una microemulsión que contiene los compuestos de fórmula (I)

45

Se repitió procedimiento del Ej. 10, aunque sustituyendo el aceite Miglyol® 810 (Sasol Germany GmbH) con una mezcla formada de cantidades de igual peso de aceite Miglyol® 810 y aceite Imwitor® 308 (monoglicérido del ácido caprílico -Sasol Germany GmbH). La microemulsión era completamente líquida e isotrópica a 25°C. La composición era la siguiente (% en peso):

Compuesto Ej. 6.1 Aceite Miglyol® 810	0,16%
Aceite Miglyol® 810	0,12%
Aceite Miglyol® 308	0,12%
Surfactante Solutol® HS15	1,80%
Fase acuosa (solución fisiológica)	97,80%

EJEMPLO 12

Preparación de partículas de polilactato-poliglicolato que contienen los compuestos de fórmula (I)

5 Se disolvieron 10 mg del compuesto obtenido en el Ej. 6.13 (principio activo) y 100 mg de copolímero PLA-PLGA 50:50 que presentaba un peso molecular medio comprendido en el intervalo de 40.000 a 75.000 (Sigma Aldrich), en 4 ml de acetato de etilo. La solución orgánica obtenida se emulsificó en 8 ml de una solución acuosa al 5% en peso de Solutol® HS15 (BASF) mediante la mezcla durante 30 minutos mediante un turboemulsificador Politron Ultraturrax (10.000 rpm con sonda de 7 mm).

10 De la emulsión se eliminó el solvente orgánico (acetato de etilo) mediante calentamiento a 50°C en un evaporador giratorio. Se formó entonces una dispersión acuosa de partículas de PLA-PLGA que contenían el compuesto del Ejemplo 6.13. La dispersión acuosa se sometió a tres ciclos de lavado mediante centrifugado en probetas de centrífuga AMICON™ que presentaban membranas con valor de corte en 100.000 de MWCO. Cada ciclo de lavado se llevó a cabo a 4.000 rpm durante 20 minutos, mediante la adición cada vez de 15 ml de agua destilada en el comportamiento superior que contenía las partículas.

15 20 Al final de los lavados se liofilizó la dispersión acuosa de partículas bajo las condiciones siguientes: temperatura: -40°C, presión: 5x10⁻² mbar, tiempo: 24 horas.

25 Las partículas obtenidas se caracterizaron tanto mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) como mediante espectroscopía de correlación fotónica (PCS). Los diámetros medios determinados para las partículas eran los siguientes: 100±20 nm mediante TEM y 152±5 nm mediante PCS.

30 35 El contenido de principio activo englobado en las partículas se determinó mediante disolución en diclorometano de una cantidad conocida de la muestra final y el análisis posterior mediante espectrofotometría de UV/visible de la solución orgánica obtenida. La cantidad de principio activo presente en la muestra liofilizada de nanopartículas era igual a 50% de las inicialmente solubilizadas en acetato de etilo.

EJEMPLO 13

Evaluación del efecto analgésico de los compuestos de fórmula (I) *in vivo*

35 Una de las indicaciones terapéuticas más importantes de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos es el tratamiento del dolor. La morfina es el compuesto de referencia de esta clase de derivados opioidérgicos y su utilización se recomienda para el tratamiento del dolor agudo y crónico.

40 Con el fin de evaluar las propiedades terapéuticas de los compuestos de fórmula (I) agonistas de los receptores de opioide δ en el tratamiento del dolor, se ha utilizado la prueba de la sacudida de cola, que es ampliamente utilizada en la evaluación del umbral del dolor en animales de laboratorio.

45 50 En la prueba de la sacudida de la cola, se determina cuál es el tiempo transcurrido entre la exposición de una parte de la cola de ratón (2 cm medidos desde la punta de la cola) a una pequeña fuente de calor y el tiempo en que el animal aleja la cola (Ruiu S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 306(1):363-370, 2003). Este intervalo de tiempo se calcula automáticamente mediante un equipo específico para la prueba de la sacudida de la cola (aparato para la sacudida de la cola, Ugo Basile, Italia). El equipo está provisto de una lámpara de infrarrojos que es la fuente de calor regulable. Para evitar lesiones a los tejidos de la cola, se fija un tiempo máximo de latencia (corte=12 s), después del cual la cola se aleja de la fuente de calor.

55 Los valores del tiempo de latencia obtenidos en la experimentación se expresaron en %MPE (% del máximo efecto posible), según la fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Latencia de ensayo (s)} - \text{Latencia base (s)} \\ \% \text{ MPE} = \frac{\text{Latencia de ensayo (s)} - \text{Latencia base (s)}}{\text{Valor de corte (s)} - \text{Latencia base (s)}} \times 100 \end{aligned}$$

en las que:

55 La latencia del ensayo es el tiempo en segundos transcurrido antes de que el animal aleja la cola de la fuente de

calor; la latencia base es el tiempo en segundos transcurrido antes de que el mismo animal no tratado aleje la cola de la fuente de calor.

- 5 Se evaluó la potencia analgésica del compuesto obtenido en el Ejemplo 6.1. El compuesto se solubilizó en una solución acuosa (portador), formada de una mezcla de una solución fisiológica, etanol y Cremophor® EL en las proporciones en volumen siguientes: 18,5:1,0:0,5. El blanco o control era el portador. El compuesto de ensayo se administró mediante la vía intraperitoneal (i.p.), mediante la utilización de un volumen de solución para obtener una dosis de 5 mg/kg.
- 10 Se evaluó la duración del efecto analgésico mediante la determinación de los valores de % MPE obtenidos en diferentes tiempos (20, 40, 60 y 120 minutos) desde la administración del compuesto y del control correspondiente (portador).
- 15 Se muestran los resultados en la Tabla 4 y muestran que los compuestos de fórmula (I) son capaces de incrementar significativamente el umbral del dolor, ya que los valores de % del MPE dentro de los 120 minutos posteriores a la administración son significativamente superiores a los del control correspondiente (portador). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como fármacos analgésicos.

Tabla 4

Prueba de la sacudida de la cola. El compuesto del Ej. 6.1 se administró a la dosis de 5 mg/kg. Los valores proporcionados son de medias ± SEM de 6 animales para cada grupo experimental y tiempo de observación.				
	% del MPE			
	20 min	40 min	60 min	120 min
Control (portador)	-1,8 ±1,1	-0,7 ±0,5	-2,0 ±0,8	0,5 ±0,3
Compuesto Ej. 6.1	15,1 ±3,5	50,1 ±12,0	20,0 ±3,0	13,2 ±2,8

20 EJEMPLO 14

Evaluación *in vivo* del efecto analgésico de los compuestos de fórmula (I)

- 25 Se repitió el Ejemplo 13, aunque utilizando el compuesto sintetizado en el Ej. 6.9. Se evaluó la actividad analgésica a los 30, 60, 120 y 240 minutos de la administración del compuesto. El compuesto se administró a la dosis de 5 mg/kg después de la solubilización en una solución acuosa (portador) formada de solución fisiológica, etanol y Cremophor® EL en las mismas proporciones que las indicadas en el Ejemplo 13.
- 30 Se muestran los resultados en la Tabla 5 y confirman que los compuestos de fórmula (I) incrementan significativamente el umbral del dolor, ya que los valores de % del MPE dentro de los 120 minutos posteriores a la administración son significativamente superiores a los del portador correspondiente. Por lo tanto presentan propiedades analgésicas.

35 Ejemplo 15

Evaluación *in vivo* de la actividad de los compuestos de la invención en la modulación del efecto analgésico de la morfina

- 40 Con el fin de evaluar la propiedad de los compuestos de fórmula (I) de modulación del efecto analgésico de la morfina, se llevó a cabo la prueba de la sacudida de la cola mediante la utilización de sólo morfina o morfina asociada con el compuesto del Ej. 6.9. Se repitió el procedimiento descrito en el Ej. 13 registrando los valores de % del MPE en diferentes tiempos desde la administración de los compuestos sometidos a ensayo: 30, 60, 120 y 240 minutos. Los compuestos se administraron mediante vía intraperitoneal (i.p.) a las dosis siguientes:

45 Morfina: 10 mg/kg,
Morfina + compuesto del Ej. 6.9: 10 y 5 mg/kg, respectivamente. Compuesto del Ej. 6.9 5 mg/kg.

- 50 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5. Demuestran que la administración de morfina en asociación con los compuestos de fórmula (I) produce un efecto analgésico superior al de la morfina sola.

- 55 Mediante la comparación de los valores de % del MPE determinados a los 120 minutos de la administración, respectivamente, de la morfina y de la mezcla correspondiente con el compuesto del Ej. 6.9, se observó que, mediante la utilización de morfina, la última mezcla mantenía durante un mayor tiempo el efecto analgésico en el animal experimental que la morfina sola. Además, los dos compuestos en la mezcla mostraban sinergia de acción a los 120 minutos de la administración, ya que el % del MPE era más alto que la suma de los % del MPE de la morfina

y del compuesto del Ejemplo 6.9, respectivamente.

Los compuestos de fórmula (I), que presentan afinidad y selectividad para los receptores de opioide δ , son capaces por lo tanto de modular el efecto analgésico de la morfina.

5

Tabla 5

	% del MPE			
	30 min	60 min	120 min	240 min
Control	-0,8 ±0,6	-7,0 ±2,0	-2,5 ±1,0	-1,8 ±0,8
Morfina	60,1 ±6,0	85,1 ±10,1	48,0 ±7,0	-3,8 ±1,8
Morfina + Compuesto del Ej. 6.9	62,5±6,2	98,1 ±1,6	97,0 ±2,0	1,0 ±0,8
Ej. 6.9	30,1 ±2,7	32,8 ±10,0	18,5 ±2,0	1,2 ±0,6

REIVINDICACIONES

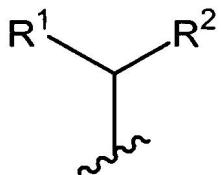
1. Compuestos diazapolicíclicos que presentan afinidad para los receptores opioidérgicos, preferentemente para los receptores opioidérgicos δ , con actividad central y/o periférica, que presentan la fórmula:

5 A₁-D₁-T₁ (I)

en las que:

-A₁ es un grupo de fórmula (II):

10



(II) ·

en las que:

15 R¹ es fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)OR', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en los que:

20 R' se selecciona de entre H, alquilo, alquenilo, alquiltio y de los grupos opcionalmente sustituidos siguientes: cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, presentan los mismos significados que R' excluyendo H, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

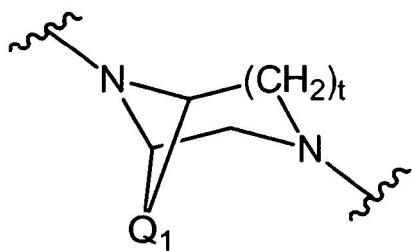
25 R² es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con grupos G4, siendo dichos grupos iguales o diferentes entre sí y seleccionados de entre: halógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, bencilo, heteroarilo, alquenilo, alquiltio, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que:

R⁵ presenta los mismos significados que R',

R⁶ y R⁷ presentan los mismos significados que R³ y R⁴,

30

-D₁ es un grupo seleccionado de entre las fórmulas (D1), (D2) y (D3):



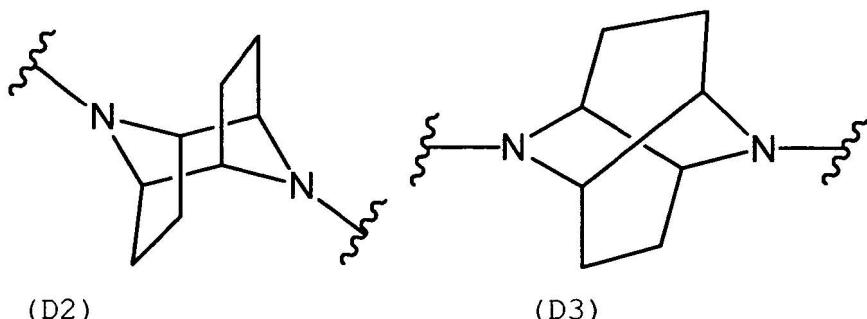
(D1)

en las que t es un número entero igual a 1 ó 2,

35

en el caso de que t=1, Q₁ se selecciona de entre -CH₂- , -CH₂-CH₂- or -CH₂-CH₂-CH₂- ,

en el caso de que t=2, Q₁ se selecciona de entre -CH₂-CH₂- or -CH₂-CH₂-CH₂- ,



-T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo y de los grupos opcionalmente sustituidos siguientes: cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarylalquilo.

- 5 Heterocuatriquio,
y sus hidratos y solvatos y sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en forma de isómeros geométricos o estereoisómeros.

10 3. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 2, en los que por lo menos un átomo de los compuestos se encuentra en una forma isotópica, de manera que permita el marcaje radioactivo.

15 4. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 3, en los que:
el término "halógeno" se refiere a un átomo seleccionado de entre flúor, cloro, bromo o yodo, el término "alquilo" se refiere a una cadena alifática saturada C₁-C₂₀, lineal u opcionalmente ramificada en caso posible, en la que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre halógeno y OH, el término "alquenilo" se refiere a una cadena alifática monoinsaturada o poliinsaturada C₂-C₂₀, lineal o ramificada opcionalmente en caso posible, preferentemente monoinsaturada, en la que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre halógeno y OH, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico alifático, de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, o un grupo policíclico de anillos que comprende entre 7 y 19 átomos de carbono, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono anular han sido sustituidos por heteroátomos, iguales o diferentes entre sí, seleccionados de entre S, O y N, en donde el anillo es monocíclico, preferentemente no hay más de 2 heteroátomos, el término "alquilitio" se refiere a un sustituyente -S-R⁸, en el que R⁸ se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, alquenilo o heterocicloalquilo, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático C₅-C₆, o a una estructura policíclica de anillos C₇-C₁₉, en la que por lo menos un anillo es aromático, en el que por lo menos un átomo de dicho anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de entre S, O o N, el término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo C₂-C₂₀ monoinsaturada o poliinsaturada, preferentemente monoinsaturada, en la que la insaturación es un triple enlace, siendo dicha cadena lineal o ramificada en caso posible, en la que uno o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse opcionalmente con átomos de halógeno o con grupos OH, preferentemente la cadena es una cadena hidrocarburo C₂-C₁₂, el término "arilo" se refiere a un radical monocíclico aromático, o un radical policíclico aromático condensado que presenta entre 6 y 20 átomos de carbono, el término "arilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un arilo tal como se ha definido anteriormente, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un alquilo tal como se ha definido anteriormente, preferentemente C₁-C₇, unido a un heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.

30 5. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, en los que uno o más de los átomos de los grupos siguientes se han sustituido con uno o más grupos G₄, siendo dichos grupos iguales o diferentes entre sí:
R¹,
R², R³ y R⁴ en el caso de que sean grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
los grupos sustituyentes de R² en el caso de que dichos grupos sustituyentes se seleccionen de entre los siguientes: cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, T₁ en el caso de que se seleccione de entre cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

45 6. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 5, en los que:
R¹ es fenilo, en el que el átomo de hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado

de entre $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)NHR'$ o $C(O)NR^3R^4$, en los que:

R' se selecciona de entre los grupos G5 siguientes: H, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, heterocicloalquilo monocíclico C₃-C₈, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos con cadenas de alquilo C₁-C₆, R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G5 anteriormente indicados excluyendo el hidrógeno, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

-R² es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con los grupos G7 siguientes, siendo dichos grupos iguales o diferentes entre sí y seleccionándolos de entre: halógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, alquenilo C₂-C₇, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵, NR⁶R⁷ o alquiltio -SR⁹ en el que R⁹ es alquilo C₁-C₇, en los que:

R⁵ se selecciona de entre los grupos G5, R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G5 excluyendo el hidrógeno, o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

-D₁ es tal como se ha definido anteriormente,
-T₁ se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

7. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 6, en los que:

-R¹ es fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)OR', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en el que:

R' se selecciona de entre los grupos G6 siguientes: alquilo C₁-C₇, cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, heterocicloalquilo monocíclico C₃-C₈, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos con cadenas alquilo C₁-C₃,

R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G6 anteriormente indicados excluyendo el hidrógeno, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

-R² es fenilo, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente con grupos iguales o diferentes entre sí seleccionados de entre: halógeno, alquilo C₁-C₇, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que: R⁵ es un grupo sustituyente seleccionado de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₇, R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7, o R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, son alquilo C₁-C₇,

-D₁ es tal como se ha definido anteriormente,
-T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₃-C₇, alquinilo C₃-C₇, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos con cadenas de alquilo C₁-C₆.

8. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, en los que:

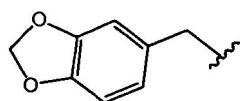
-R¹ es fenilo, en el que el hidrógeno en la posición para del anillo se sustituye con un grupo seleccionado de entre C(O)R', C(O)OR', C(O)NHR' o C(O)NR³R⁴, en los que:

R' se selecciona de entre los grupos G6,
R³ y R⁴, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan de entre los grupos G6 anteriormente indicados excluyendo H, o R³ y R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7,

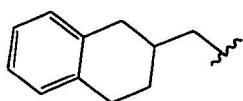
-R² es fenilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en la posición meta del anillo se sustituye opcionalmente con un grupo seleccionado de entre: halógeno, alquilo C₁-C₃, ciano, SO₂NH₂, isotiocianato, OR⁵, NO₂, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que: R⁵ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo C₁-C₃, R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo con un número de átomos comprendido entre 5 y 7, o R⁶ y R⁷, iguales o diferentes entre sí, son alquilo C₁-C₅,

-D₁ es tal como se ha definido anteriormente,

-T₁ es un grupo seleccionado de entre las fórmulas siguientes:



(T5)

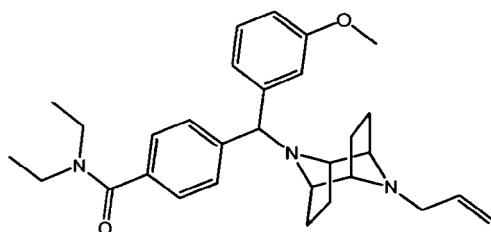


(T6)

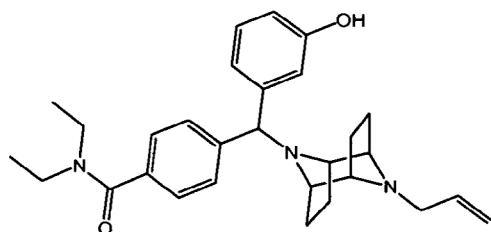
o T₁ es un grupo seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₇, alquenilo C₃-C₇, alquinilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo monocíclico, cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo monocíclico, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que dichos cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo son anillos monocíclicos y presentan cadenas de alquilo C₁-C₃.

9. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 8 seleccionados de entre los siguientes:

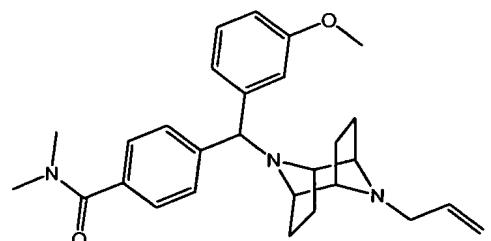
10



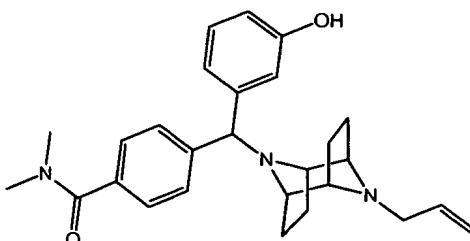
(I-I)



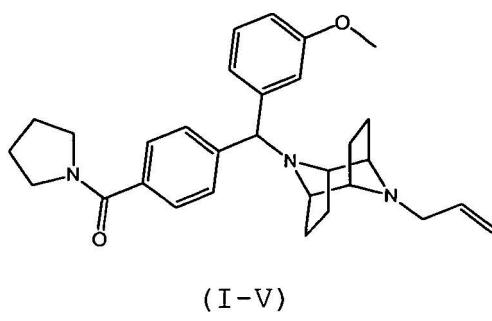
(I-III)



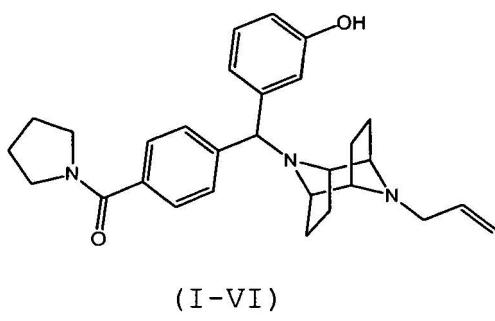
(I-III)



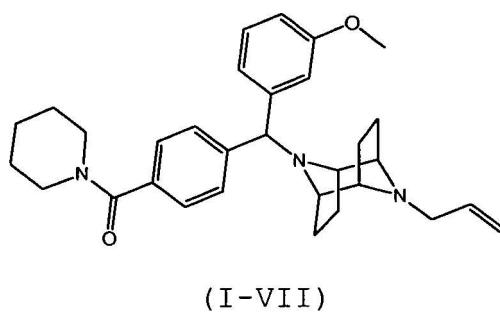
(I-IV)



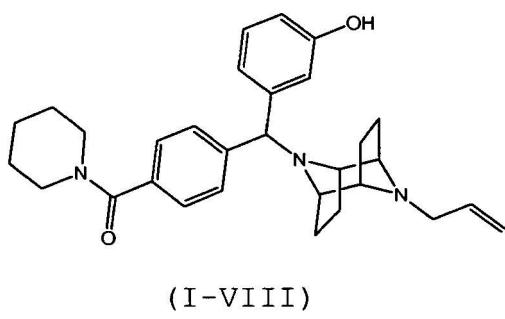
(I-V)



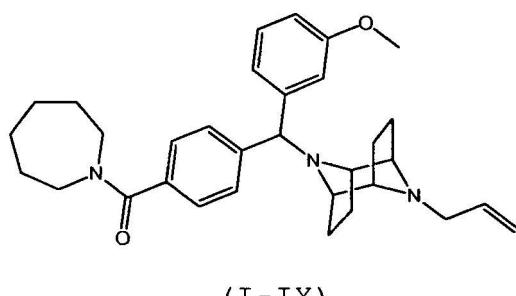
(I-VI)



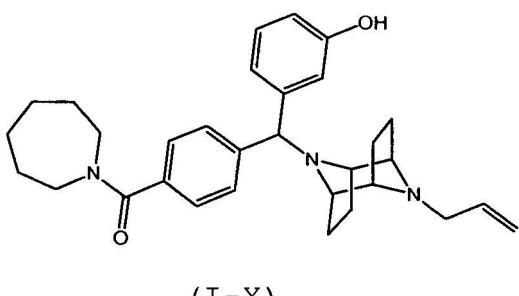
(I-VII)



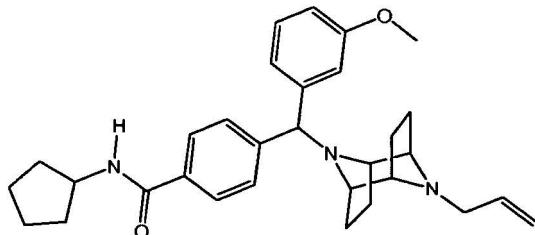
(I-VIII)



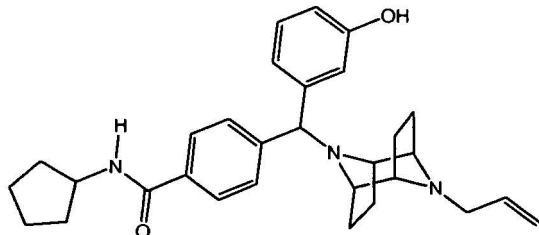
(I-IX)



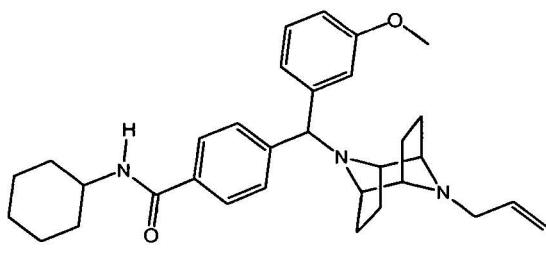
(I-X)



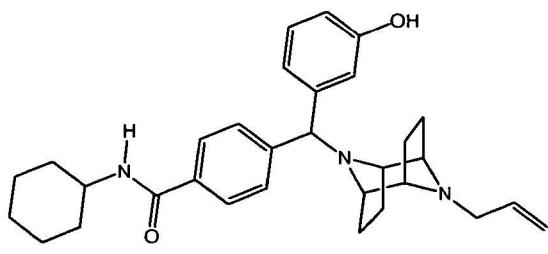
(I-XI)



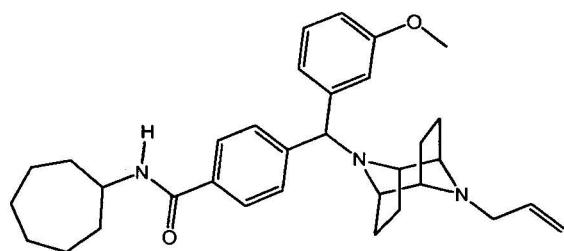
(I-XII)



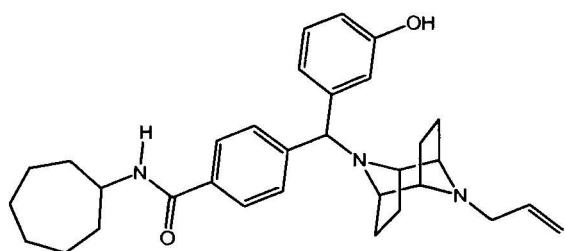
(I-XIII)



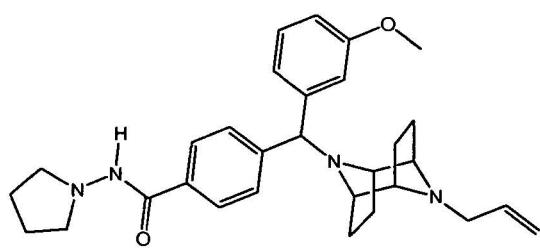
(I-XIV)



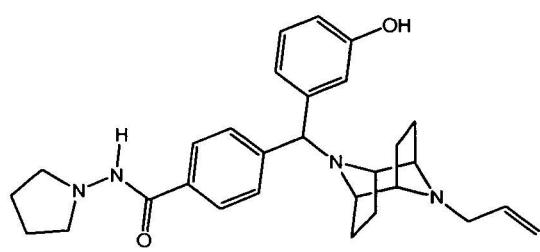
(I-XV)



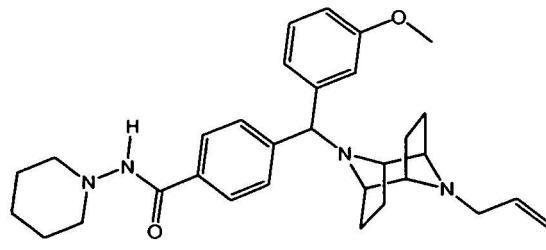
(I-XVI)



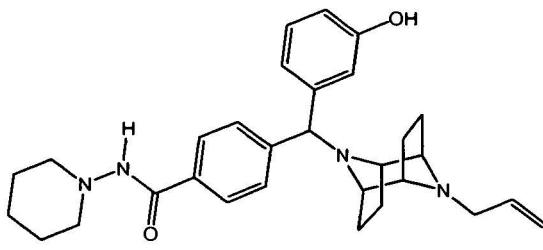
(I-XVII)



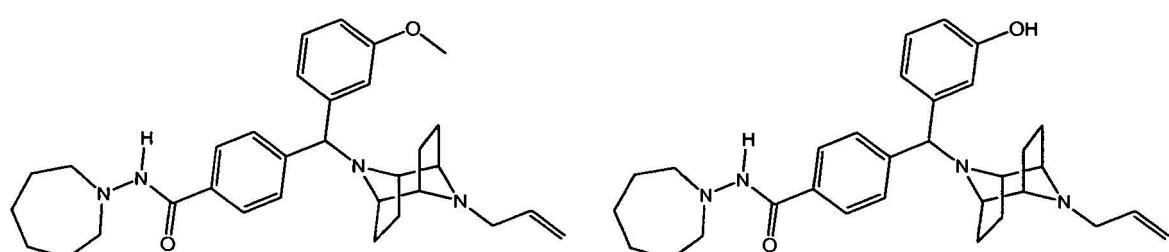
(I-XVIII)



(I-XIX)

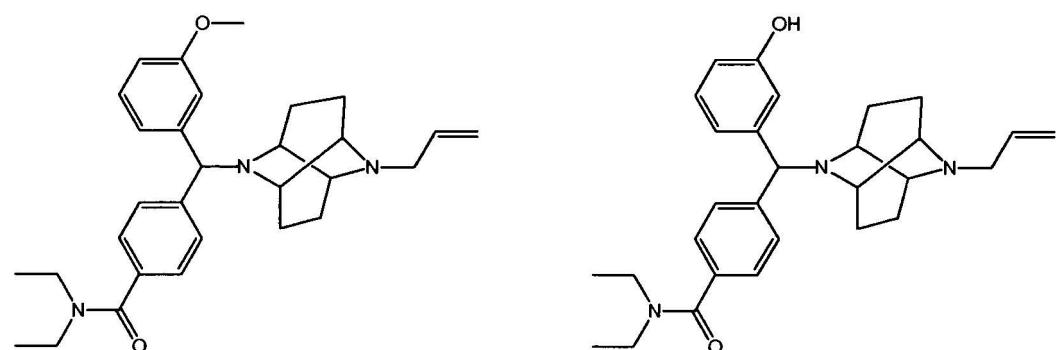


(I-XX)



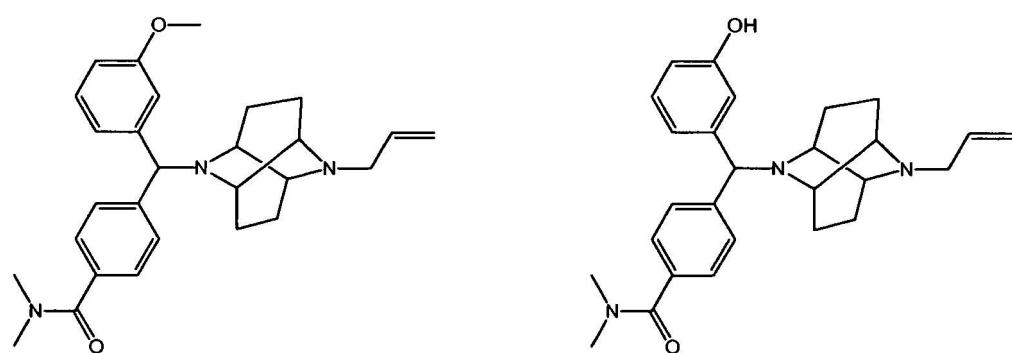
(I-XXI)

(I-XXIII)



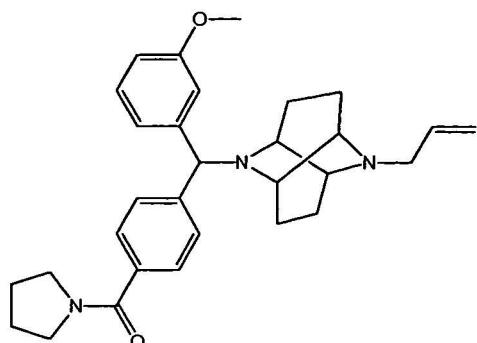
(I-Ia)

(I-IIa)

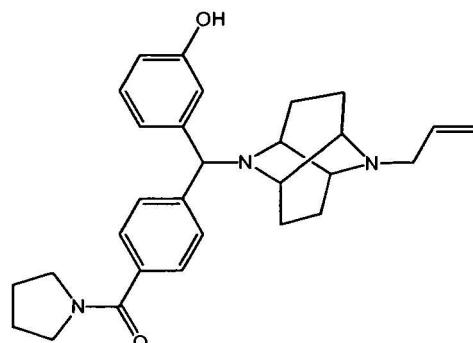


(I-IIIa)

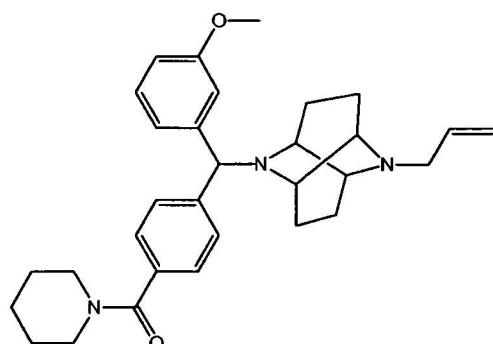
(I-IVa)



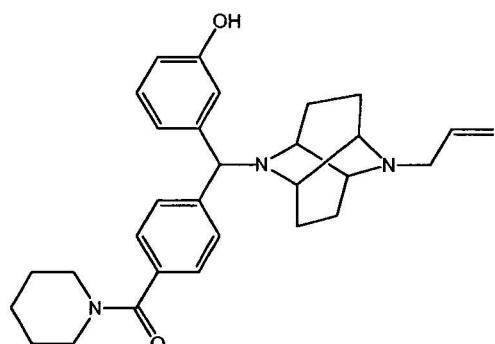
(I -Va)



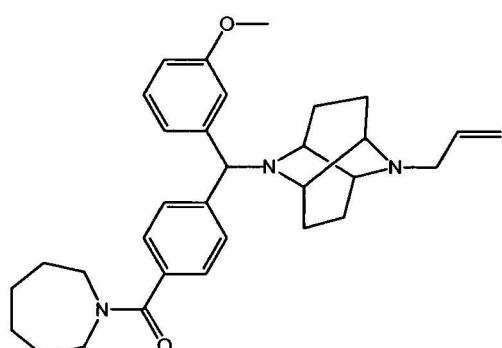
(I-VIa)



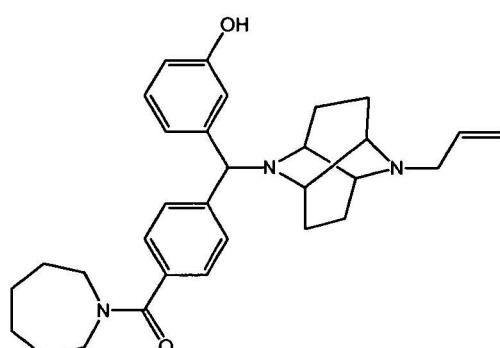
(I-VIIa)



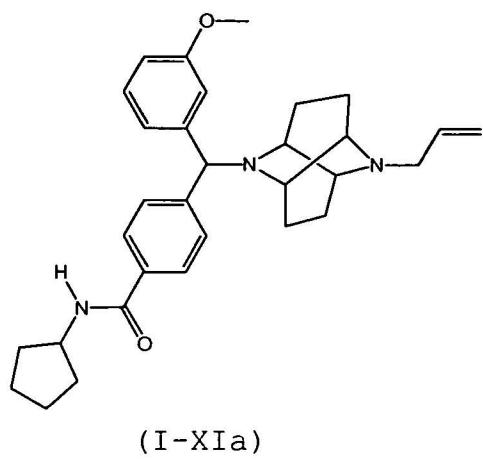
(I-VIIIA)



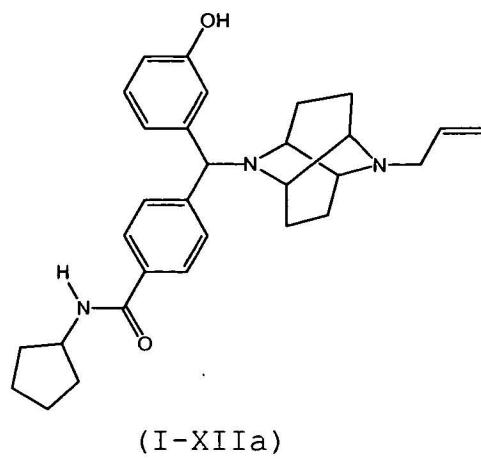
(I-IXa)



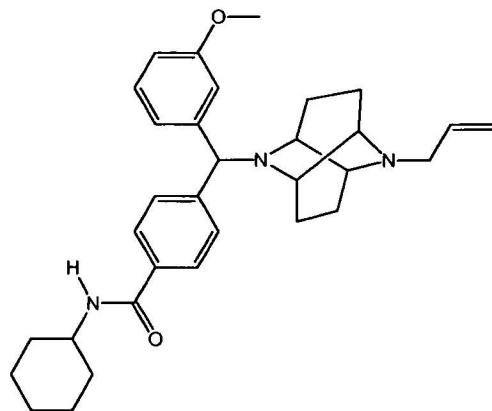
$$(I - Xa)$$



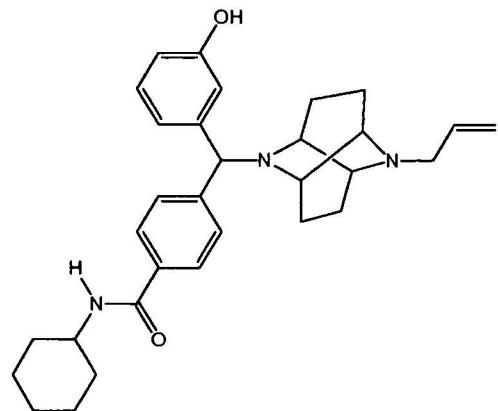
(I-XIIa)



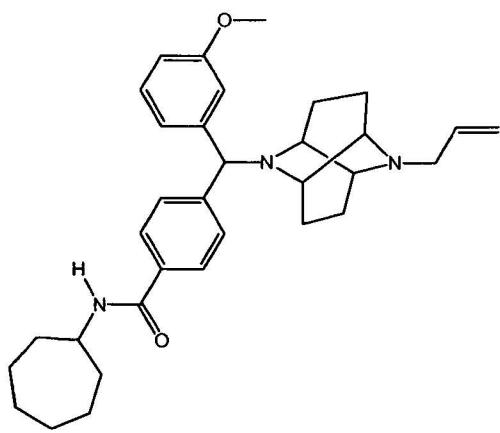
(I-XIIIa)



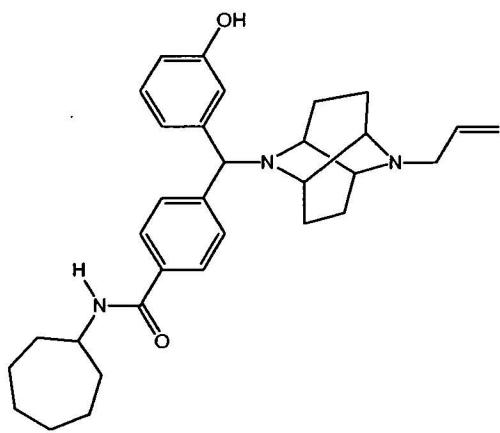
(I-XIIIfa)



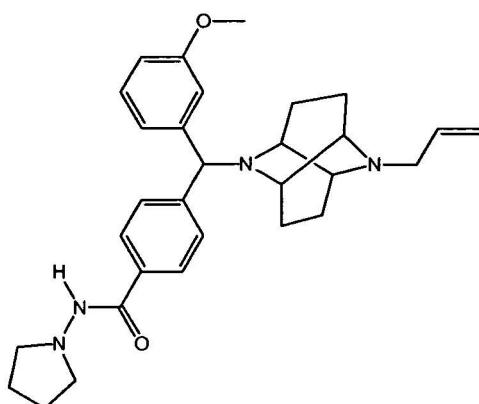
(I-XIVfa)



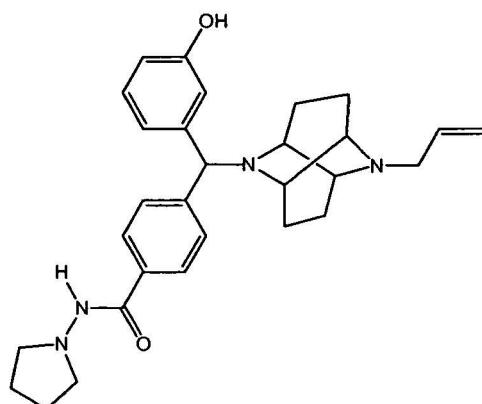
(I-XVa)



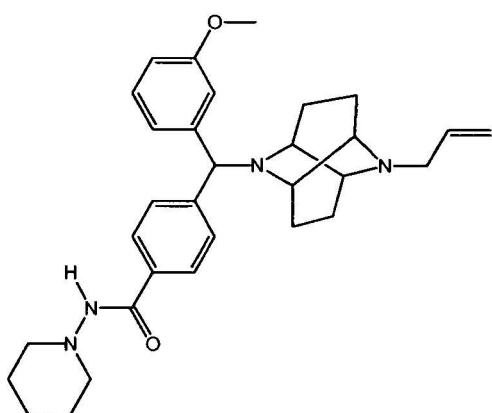
(I-XVIa)



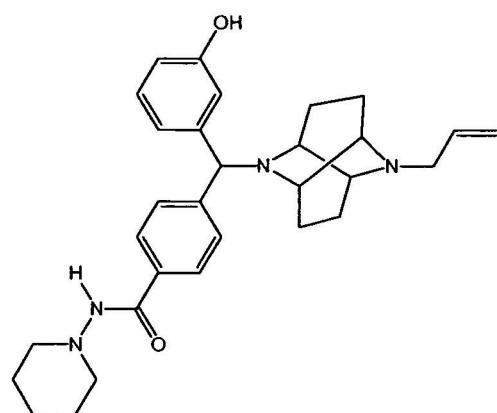
(I-XVIIa)



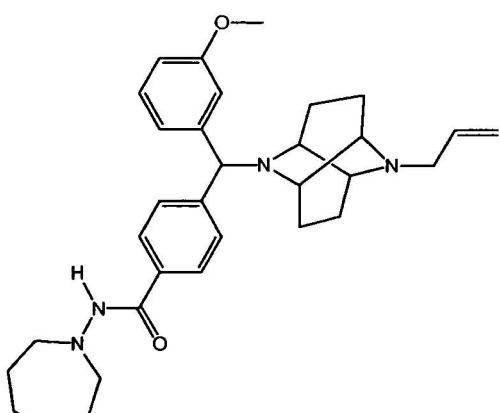
(I-XVIIIa)



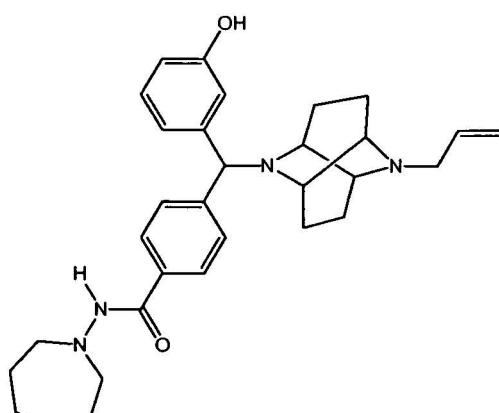
(I-XIXa)



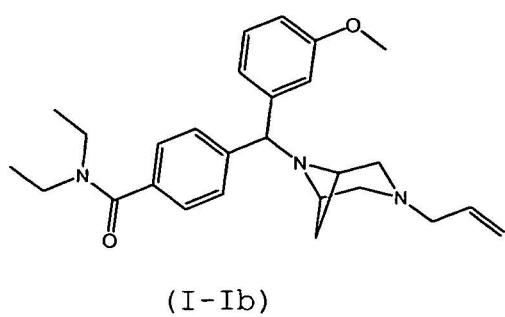
(I-XXa)



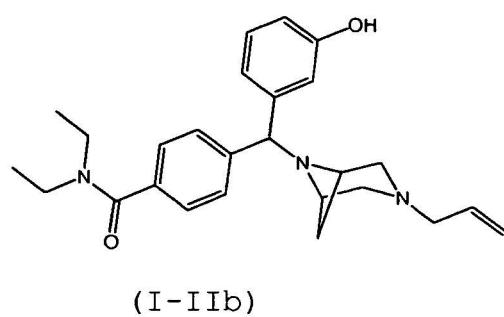
(I-XXIa)



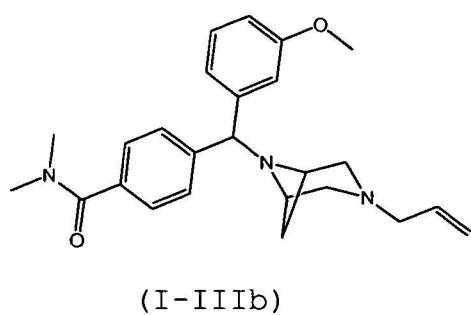
(I-XXIIa)



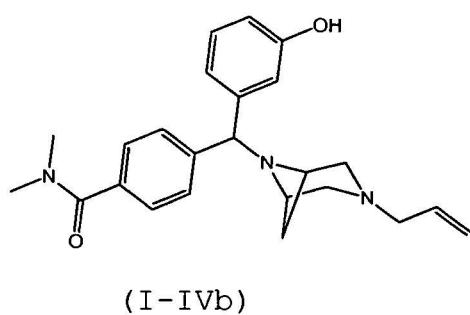
(I-IIb)



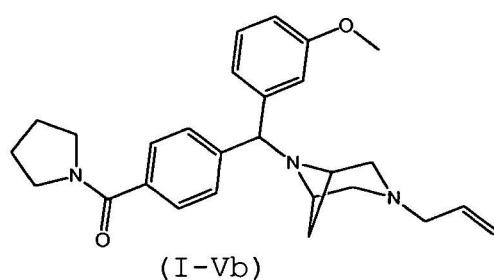
(I-IIIb)



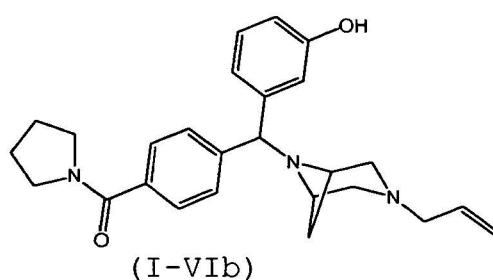
(I-IIIb)



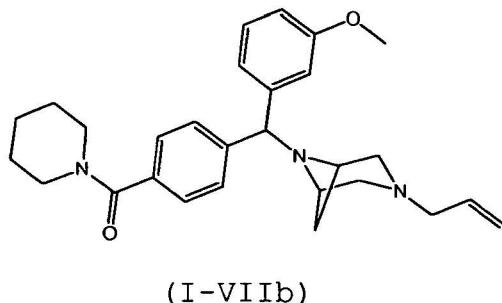
(I-IVb)



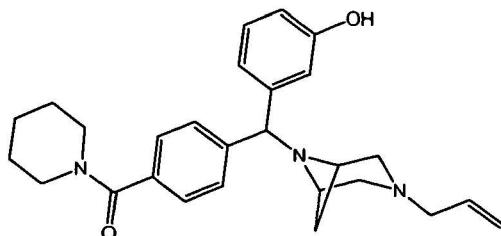
(I-Vb)



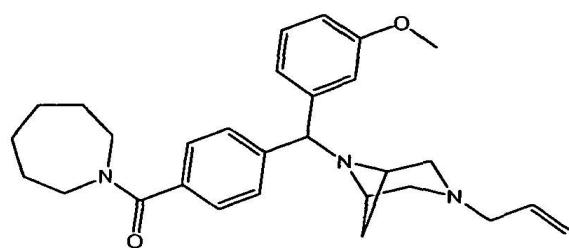
(I-VIb)



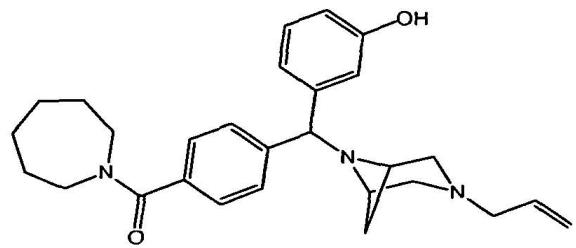
(I-VIIb)



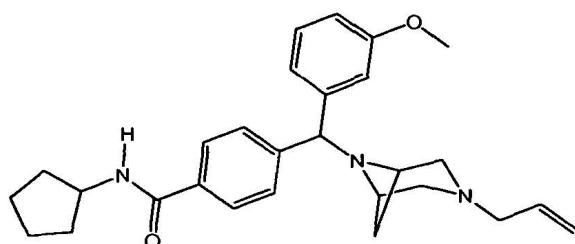
(I-VIIIb)



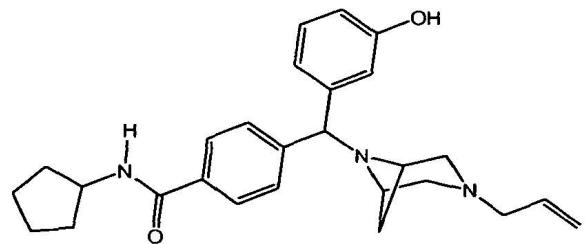
(I-IXb)



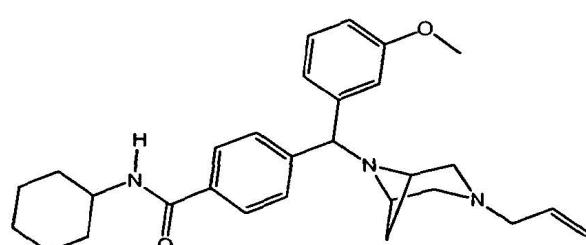
(I-Xb)



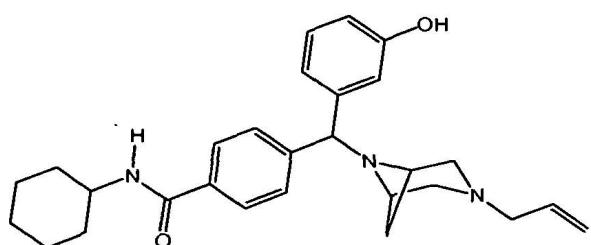
(I-XIb)



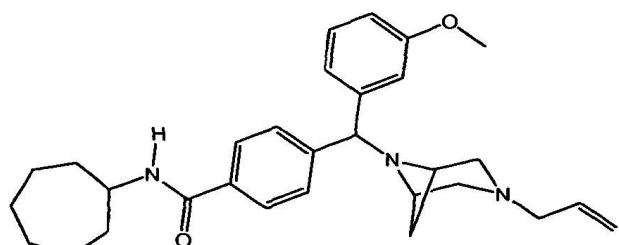
(I-XIIb)



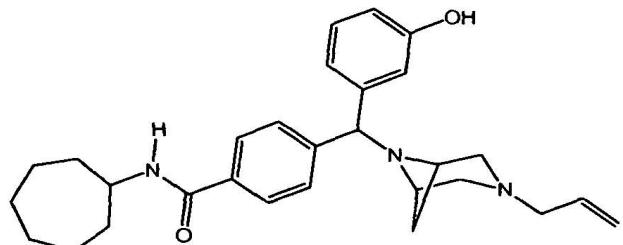
(I-XIIIb)



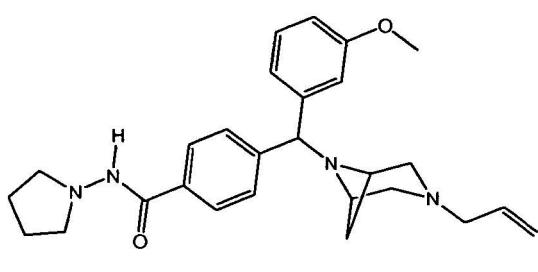
(I-XIVb)



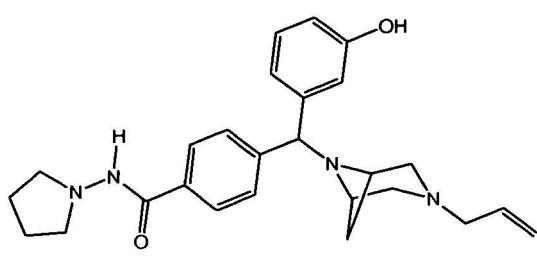
(I-XVb)



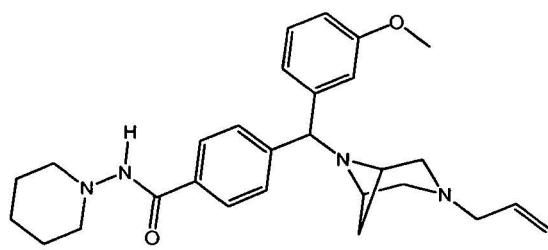
(I-XVIb)



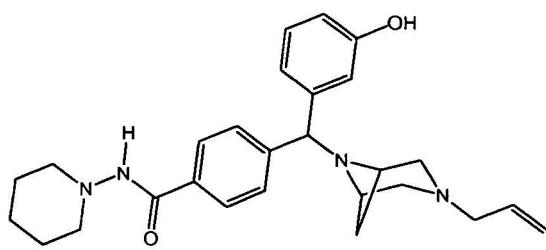
(I-XVIIIf)



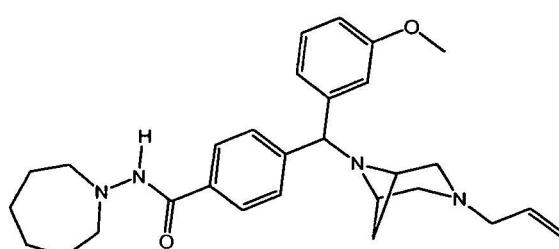
(I-XVIIIIf)



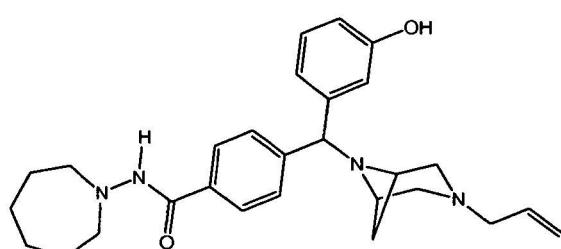
(I-XIXf)



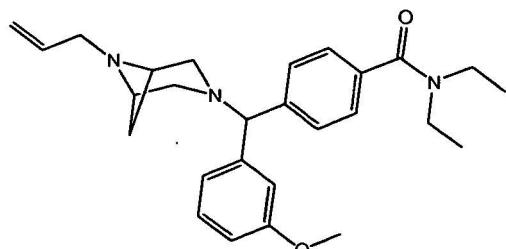
(I-XXf)



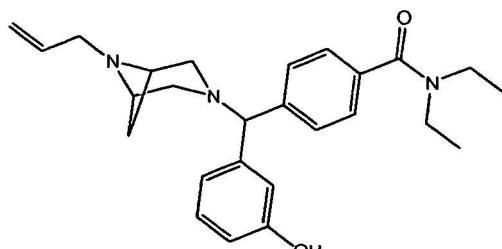
(I-XXIf)



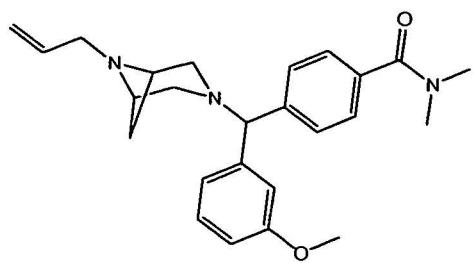
(I-XXIIIf)



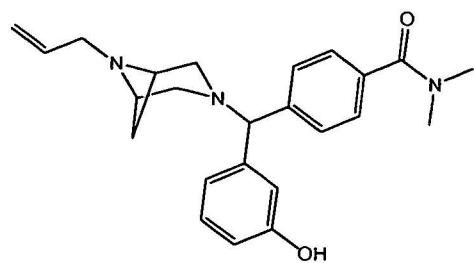
(I-Ic)



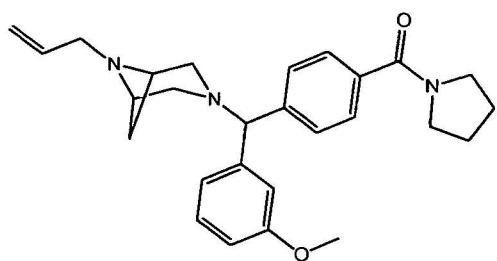
(I-IIc)



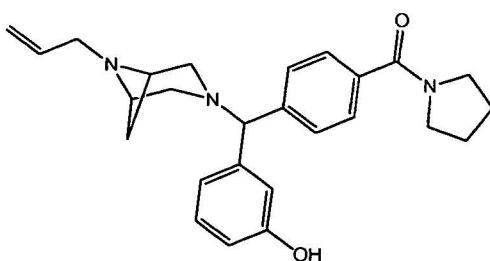
(I-IIIc)



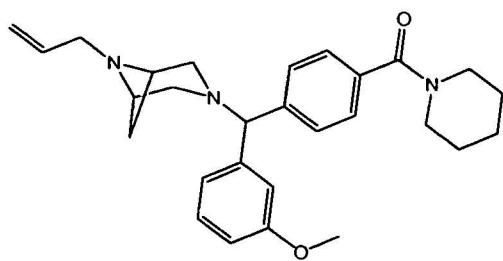
(I-IVc)



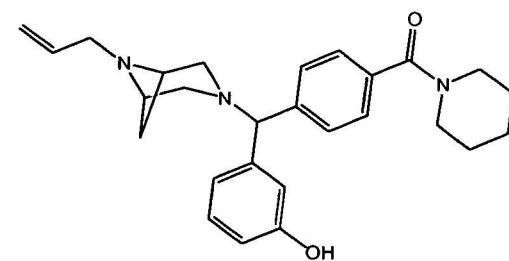
(I-Vc)



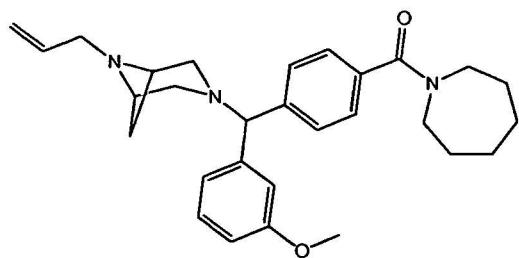
(I-VIc)



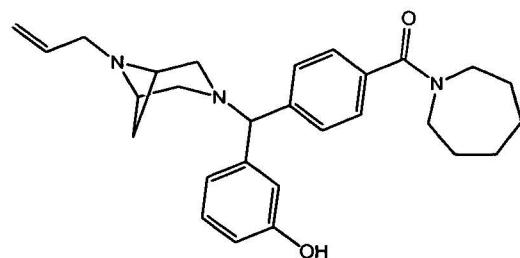
(I-VIIc)



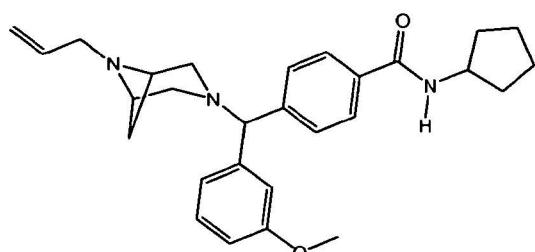
(I-VIIC)



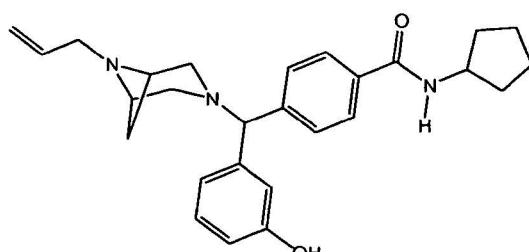
(I-IXc)



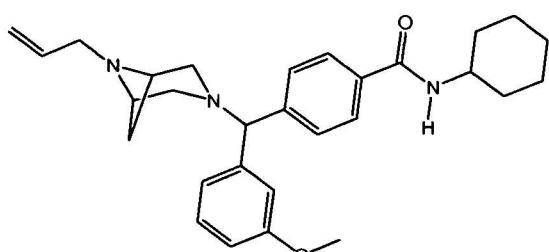
(I-Xc)



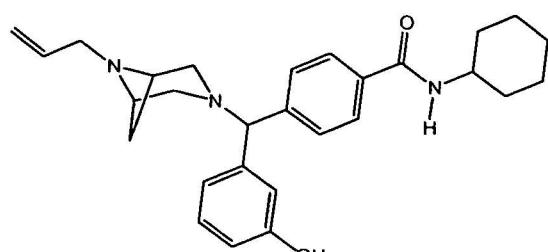
(I-XIIc)



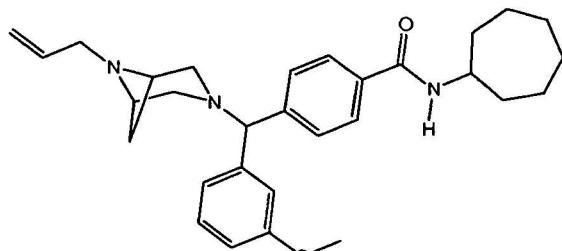
(I-XIIIc)



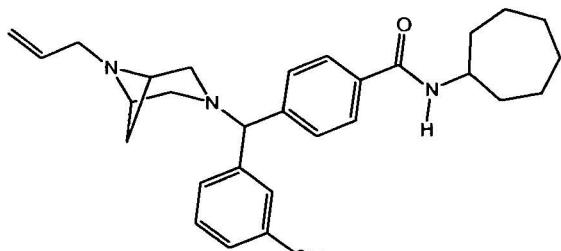
(I-XIIIC)



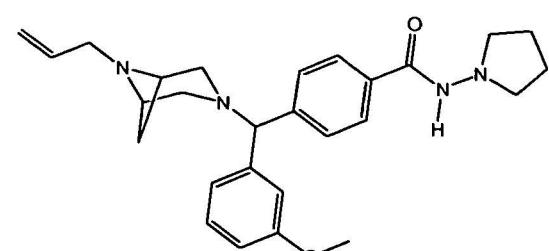
(I-XIVc)



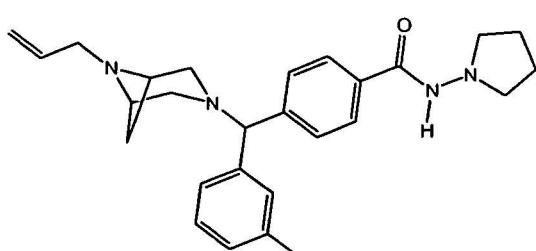
(I-XVc)



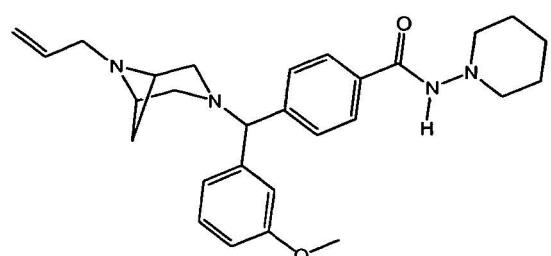
(I-XVIc)



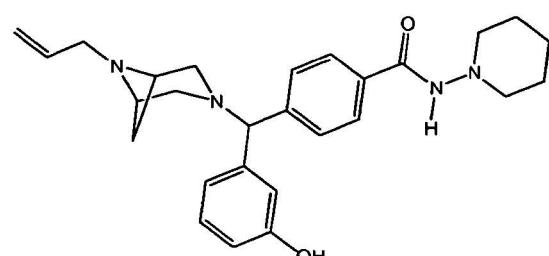
(I-XVIIc)



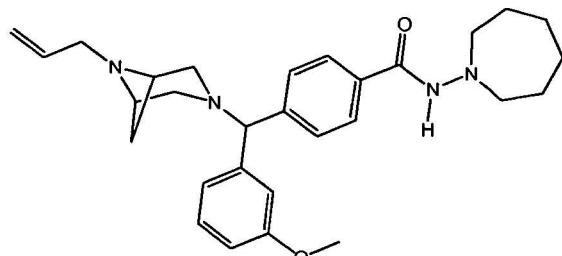
(I-XVIIIC)



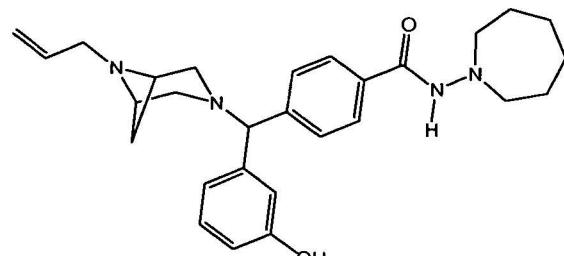
(I-XIXc)



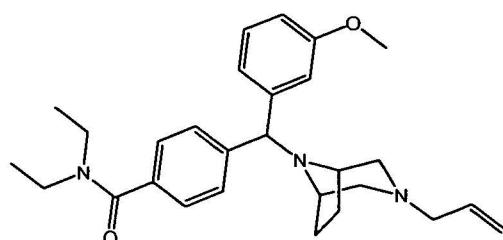
(I-XXc)



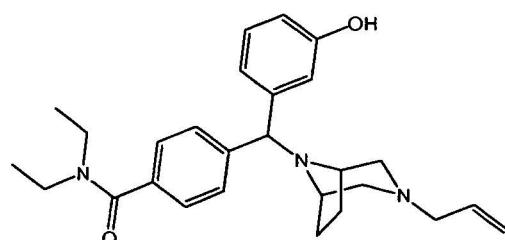
(I-XXIc)



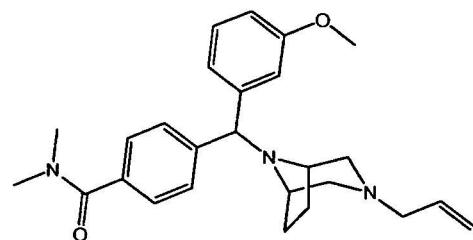
(I-XXIIc)



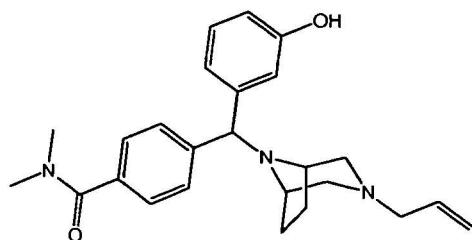
(I-IId)



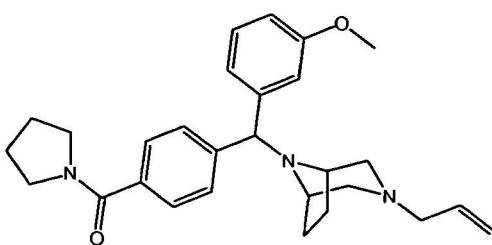
(I-IIId)



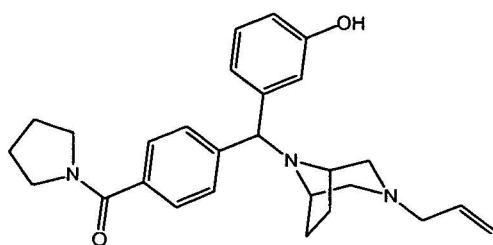
(I-IIIId)



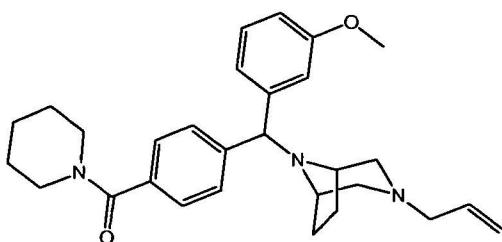
(I-IVd)



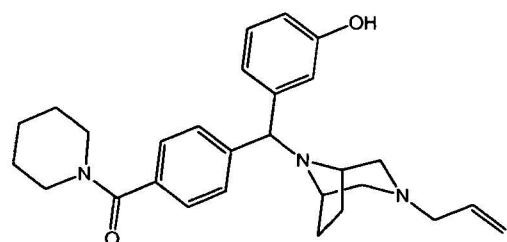
(I-VId)



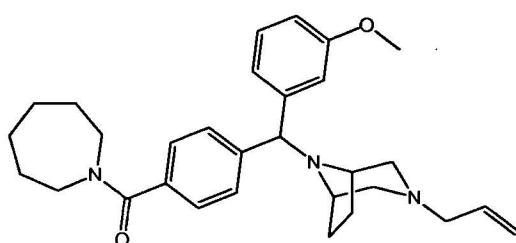
(I-VIIId)



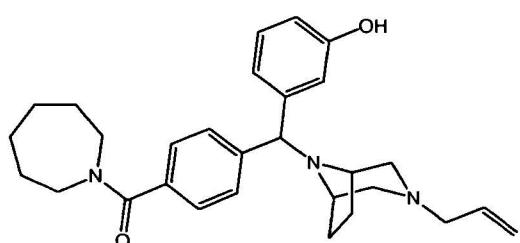
(I-VIIId)



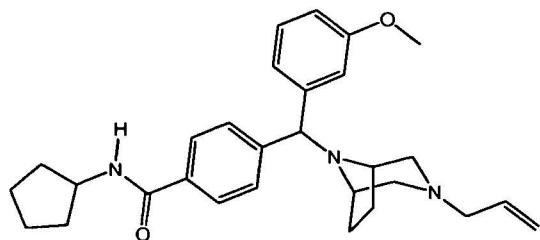
(I-VIIId)



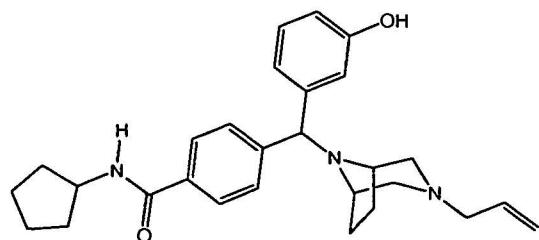
(I-IXd)



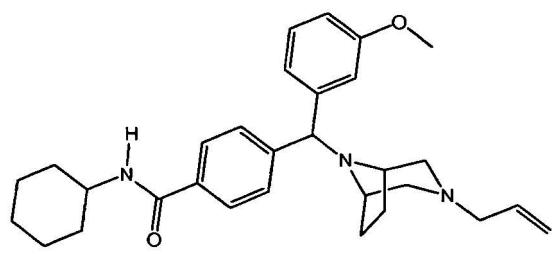
(I-Xd)



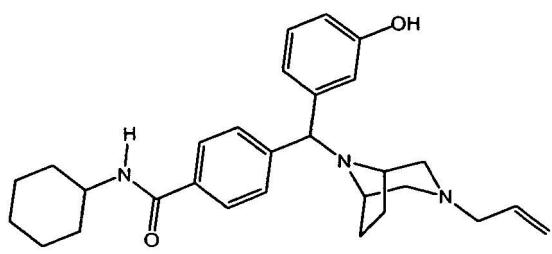
(I-XId)



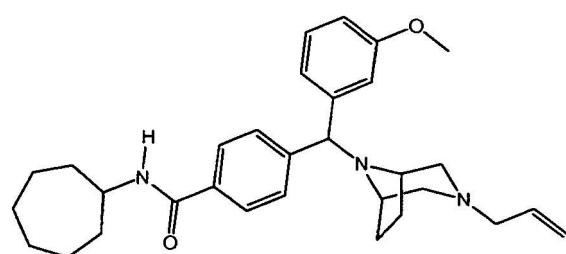
(I-XIIId)



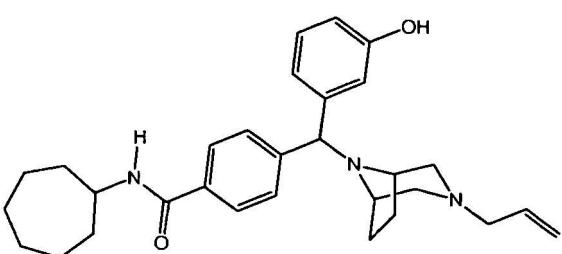
(I-XIIId)



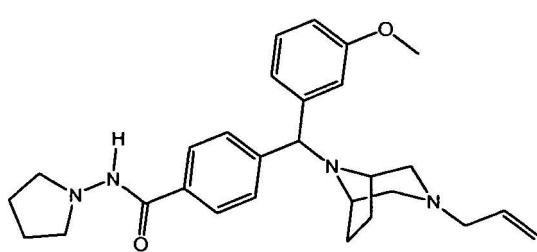
(I-XIVd)



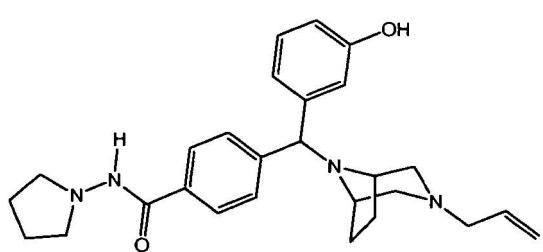
(I-XVd)



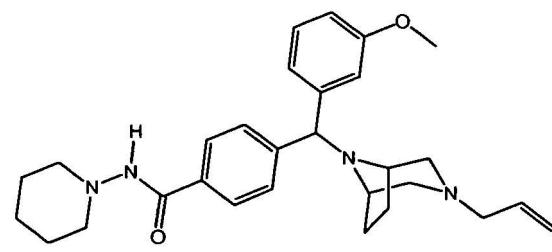
(I-XVIId)



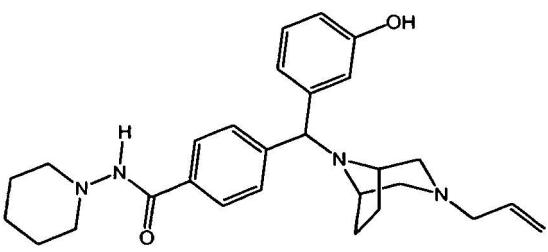
(I-XVIIId)



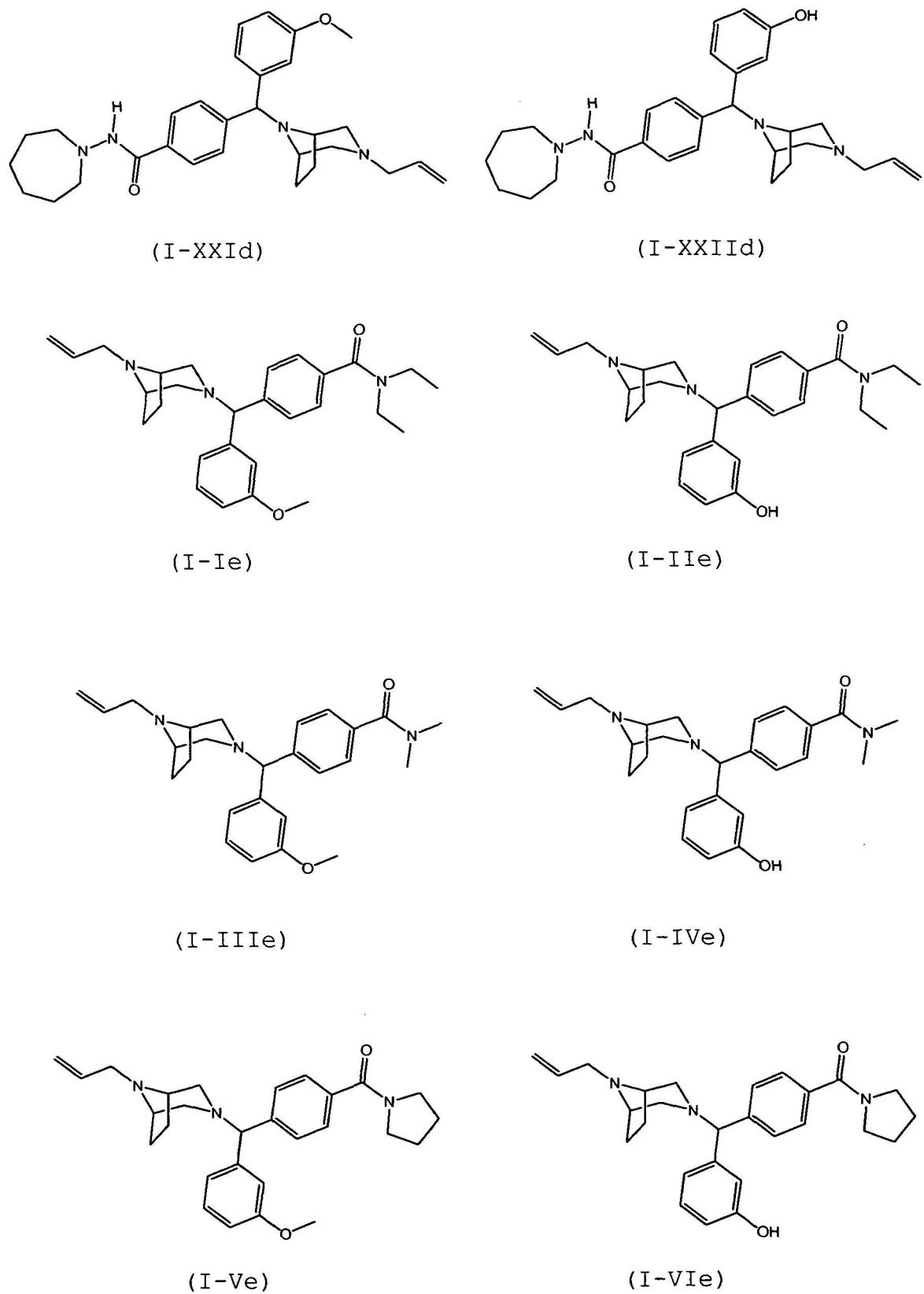
(I-XVIIIId)

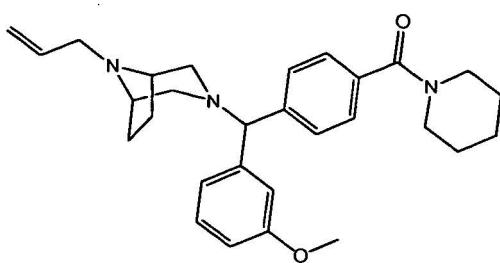


(I-XIXd)

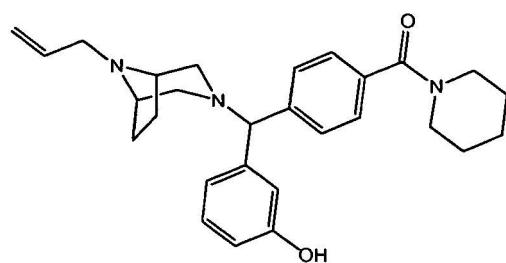


(I-XXd)

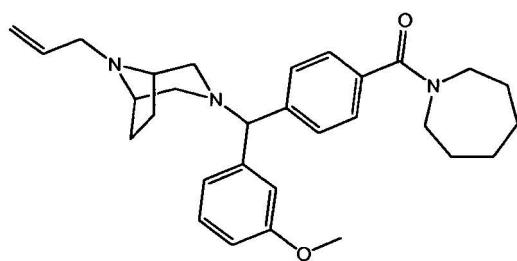




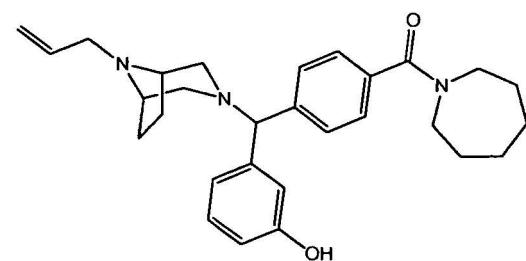
(I-VIIe)



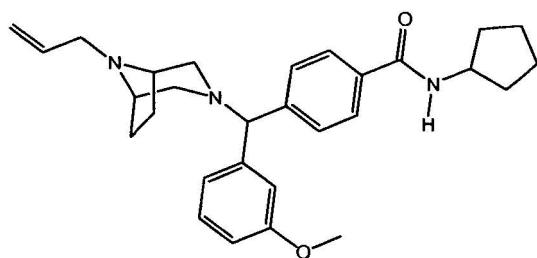
(I-VIIIe)



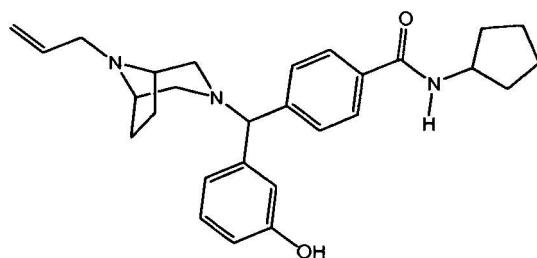
(I-IXe)



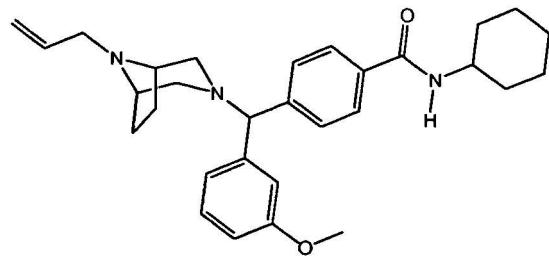
(I-Xe)



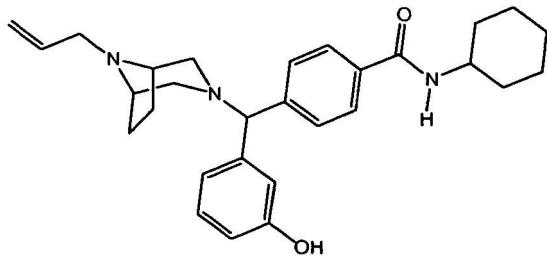
(I-XIe)



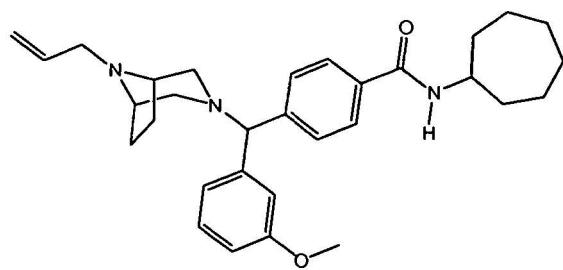
(I-XIIe)



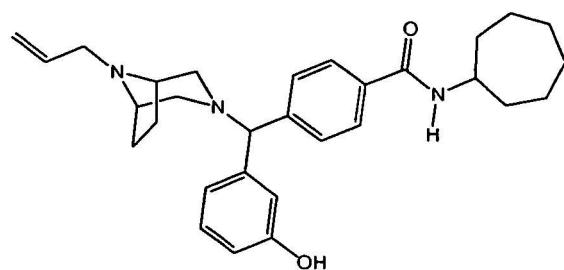
(I-XIIIe)



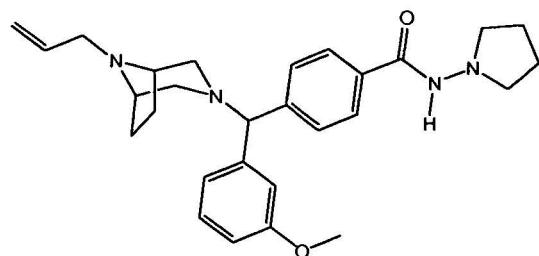
(I-XIVe)



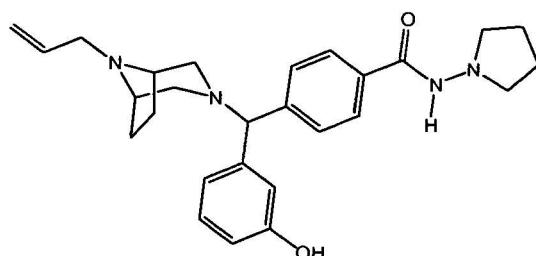
(I-XVe)



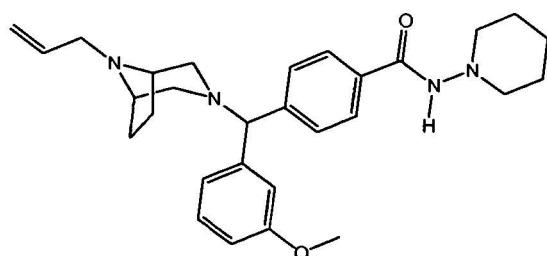
(I-XVIe)



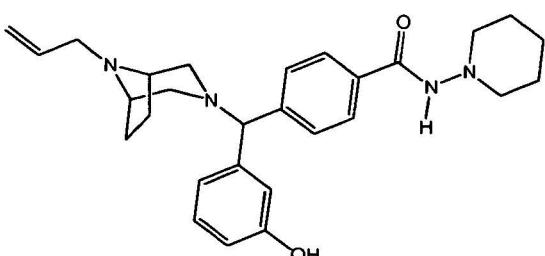
(I-XVIIe)



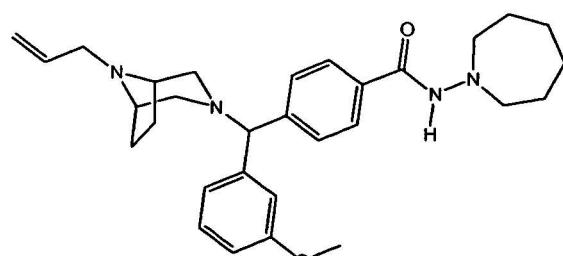
(I-XVIIIe)



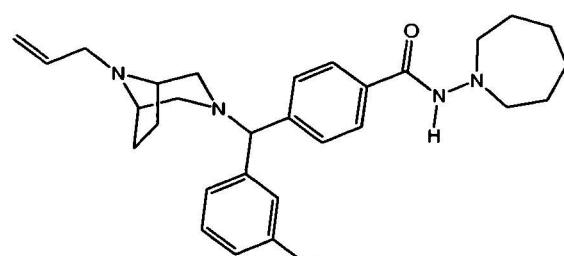
(I-XIXe)



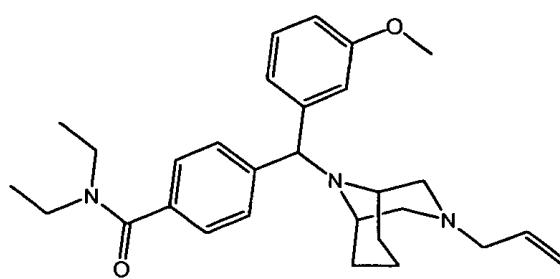
(I-XXe)



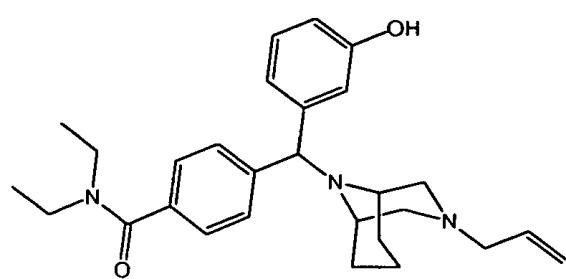
(I-XXIe)



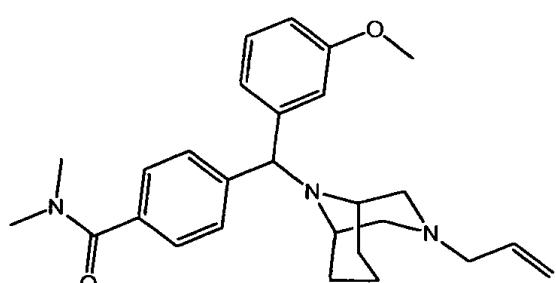
(I-XXIIe)



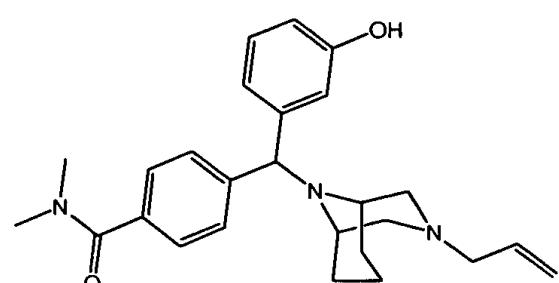
(I-IIIf)



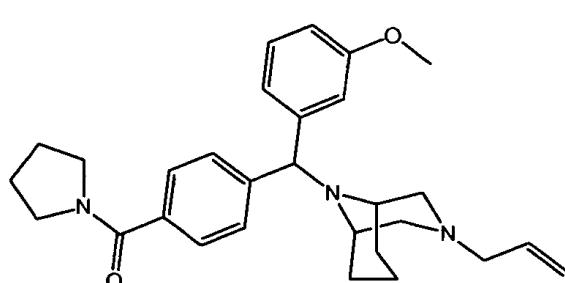
(I-IIIIf)



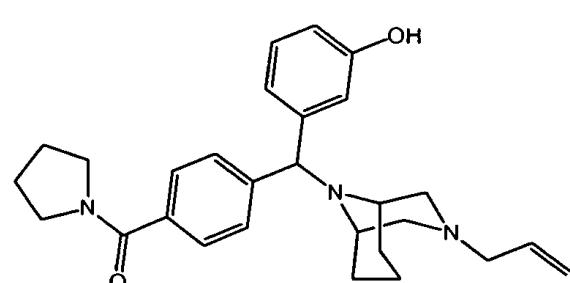
(I-IIIIf)



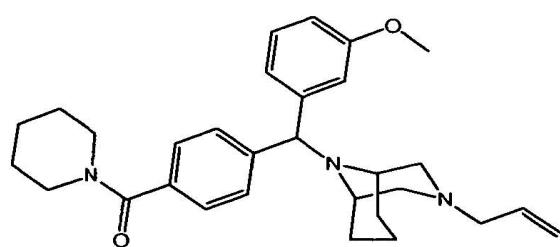
(I-IVIf)



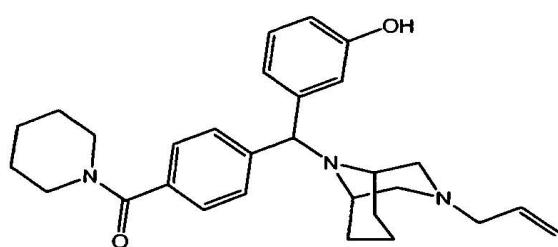
(I-VIf)



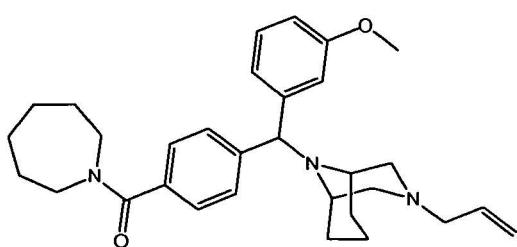
(I-VIIIf)



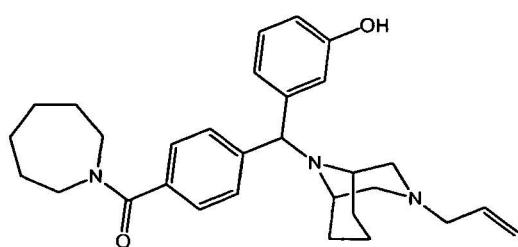
(I-VIIIf)



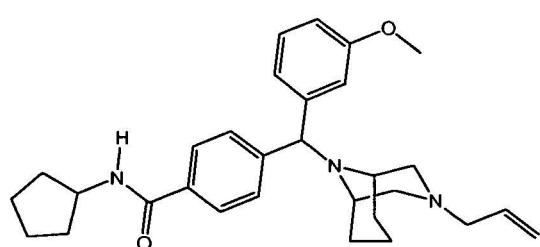
(I-VIIIIf)



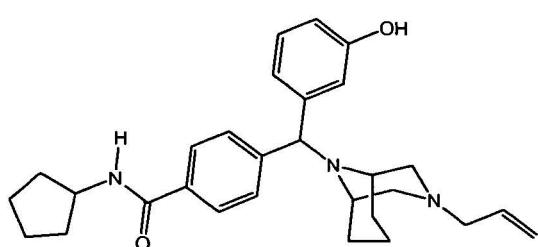
(I-IXf)



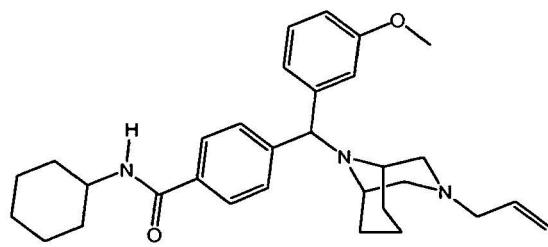
(I-Xf)



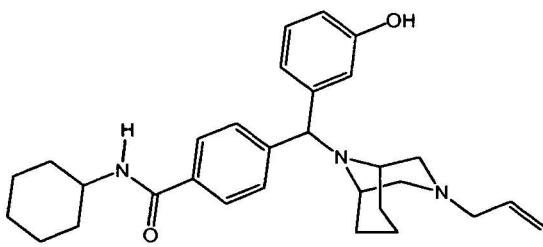
(I-XIf)



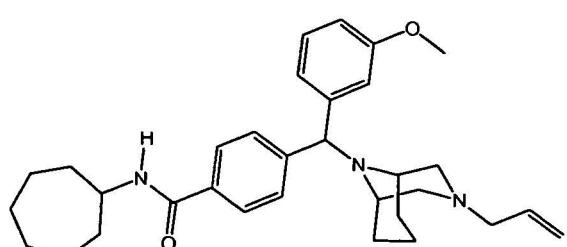
(I-XIIIf)



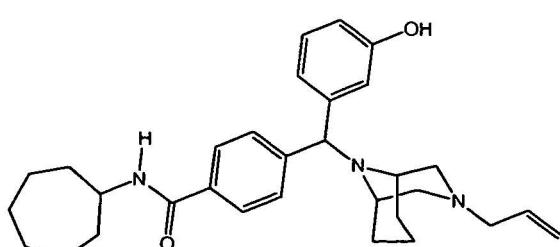
(I-XIIIf)



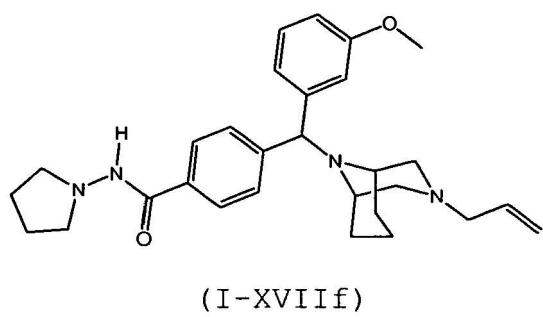
(I-XIVf)



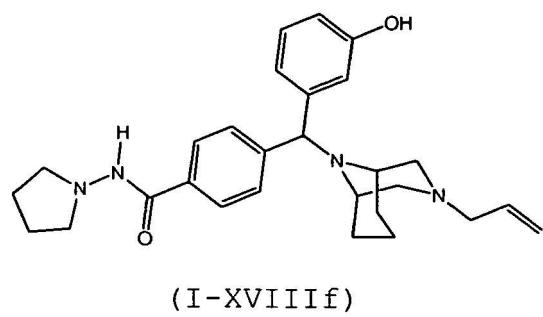
(I-XVf)



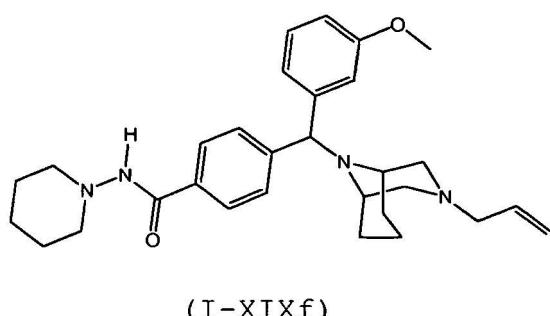
(I-XVIIf)



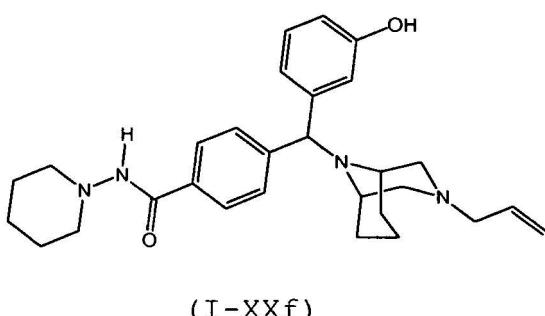
(I-XVIIIf)



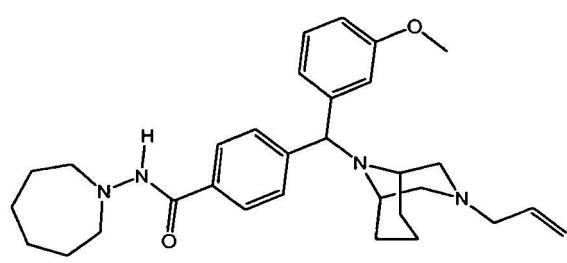
(I-XVIIIIf)



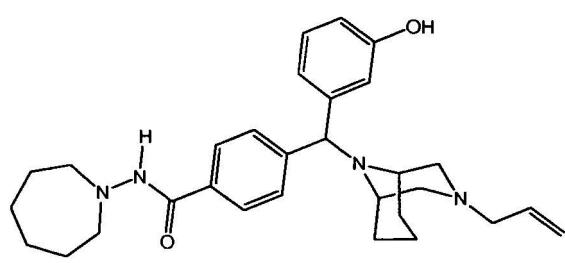
(I-XIXf)



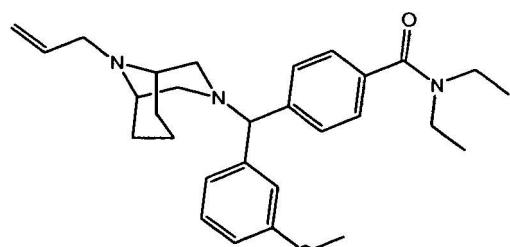
(I-XXf)



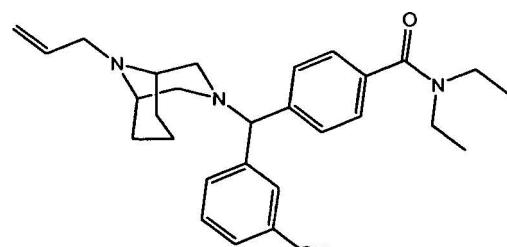
(I-XXIf)



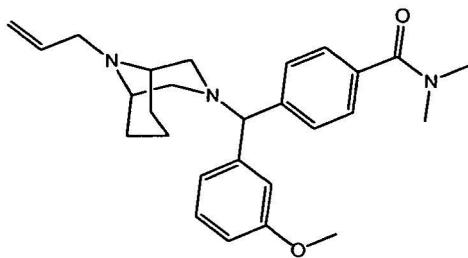
(I-XXIIIf)



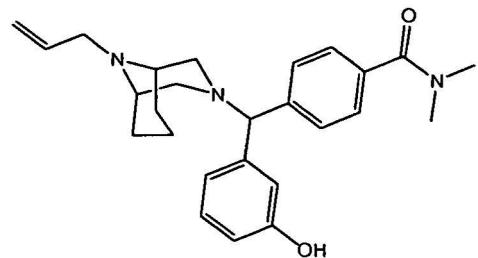
(I-Ig)



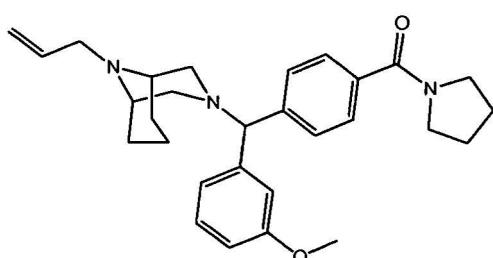
(I-IIIf)



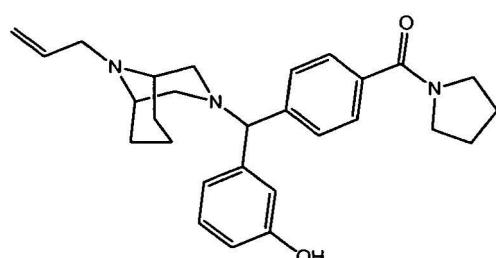
(I-IIIg)



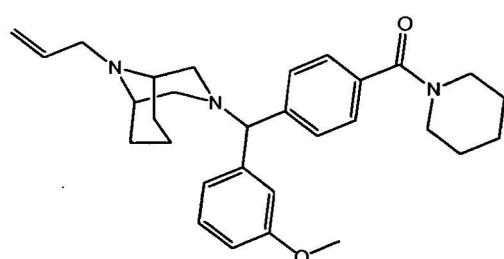
(I-IVg)



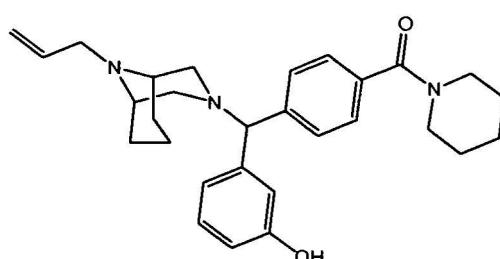
(I-Vg)



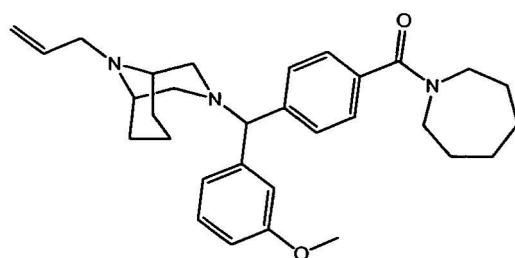
(I-VIIg)



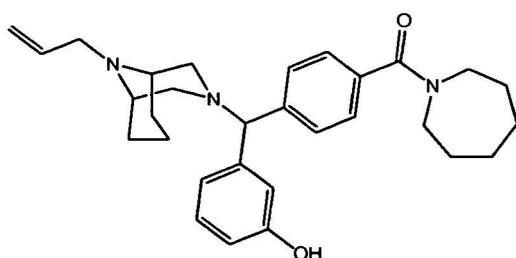
(I-VIIIf)



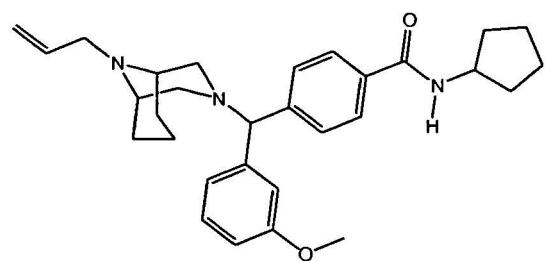
(I-VIIIf)



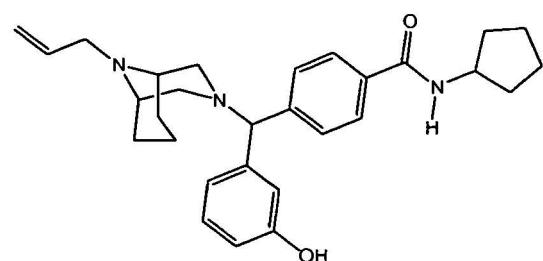
(I-IXg)



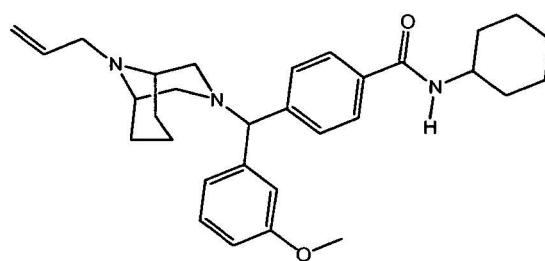
(I-Xg)



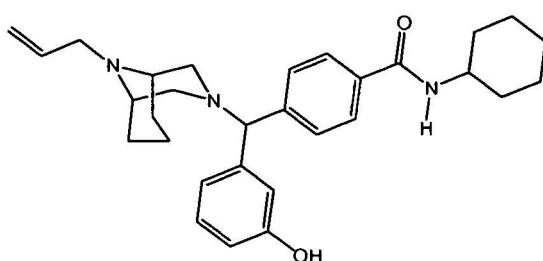
(I-XI Ig)



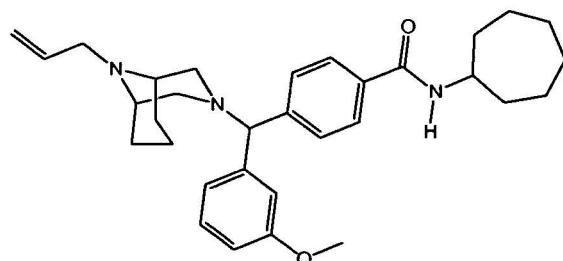
(I-XII Ig)



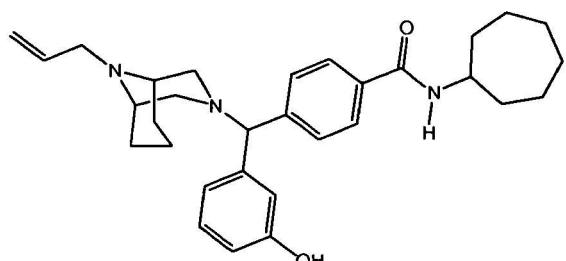
(I-XIII Ig)



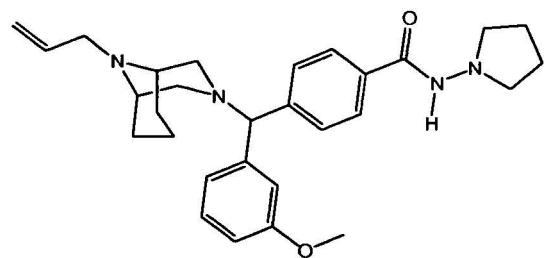
(I-XIV Ig)



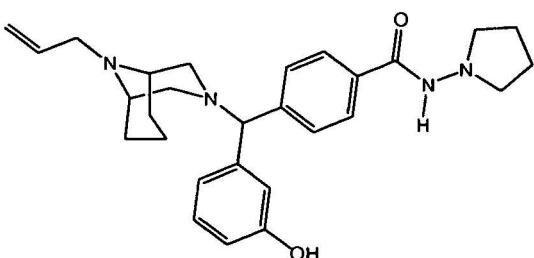
(I-XV Ig)



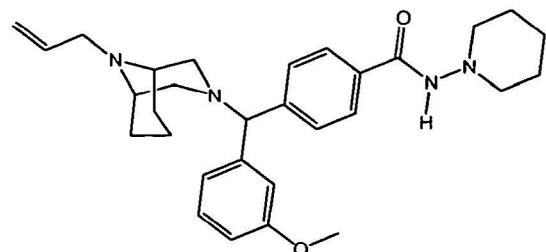
(I-XVI Ig)



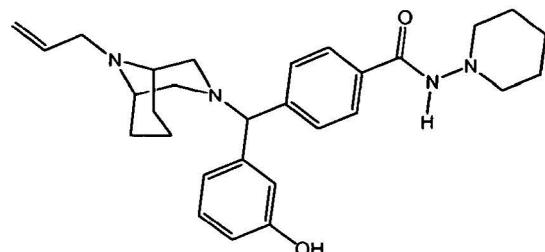
(I-XVII Ig)



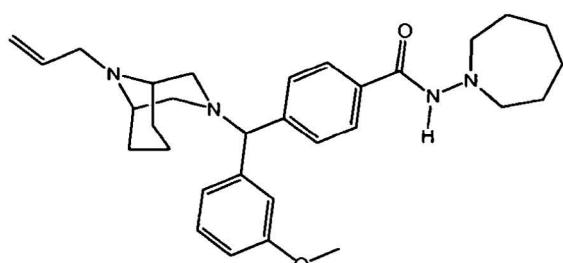
(I-XVIII Ig)



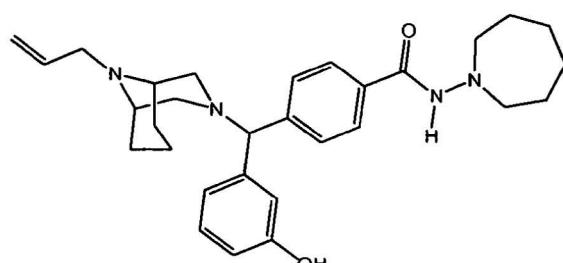
(I-XIXg)



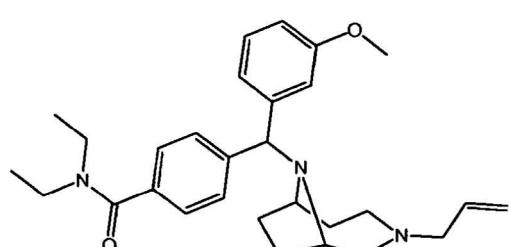
(I-XXg)



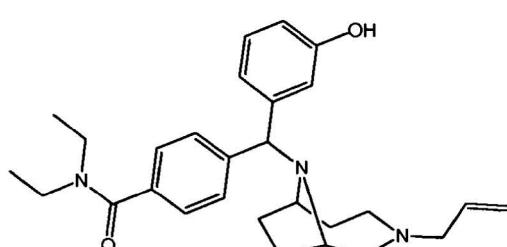
(I-XXIg)



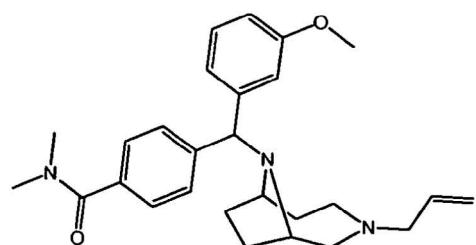
(I-XXIIg)



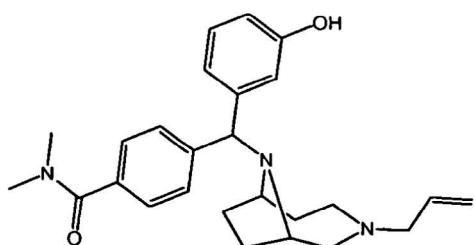
(I-Ih)



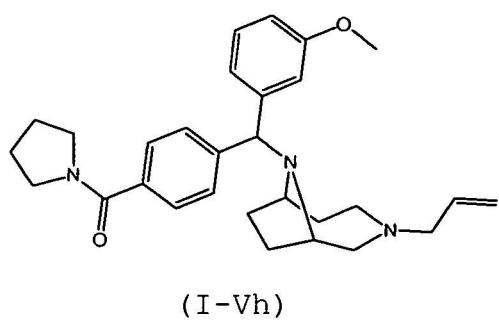
(I-IIh)



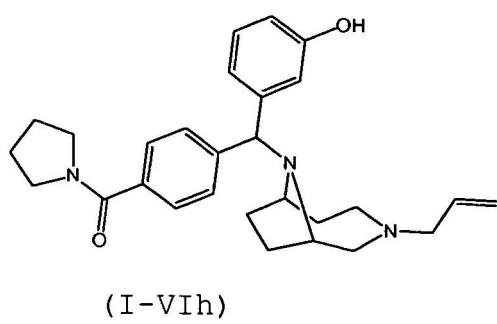
(I-IIIh)



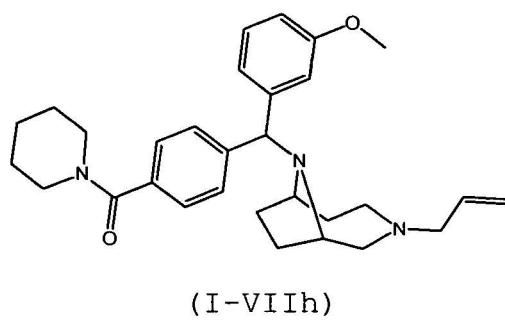
(I-IVh)



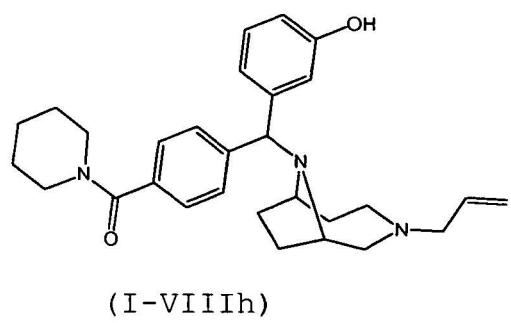
(I-Vh)



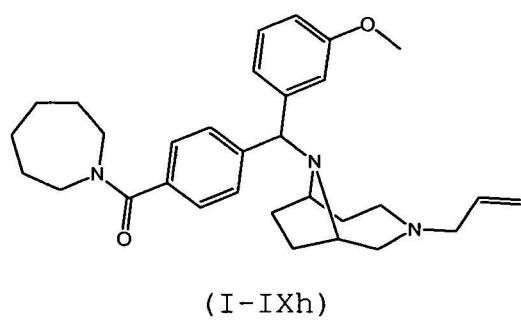
(I-VIh)



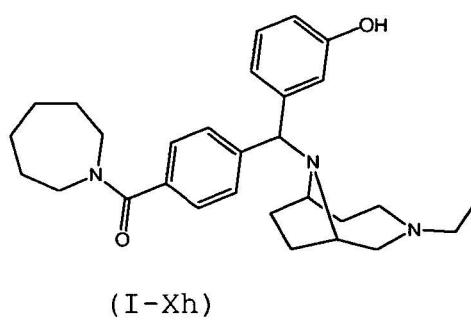
(I-VIIh)



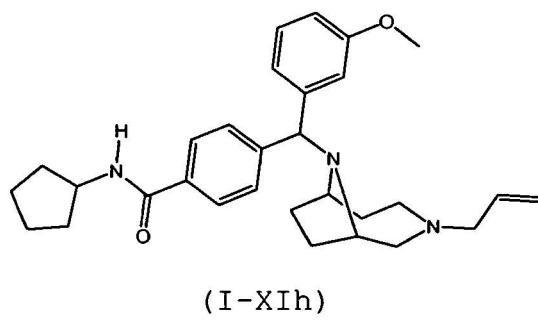
(I-VIIIh)



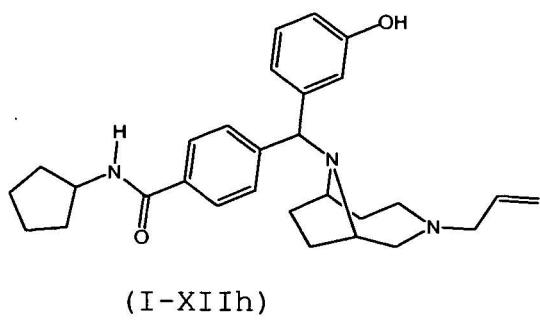
(I-IXh)



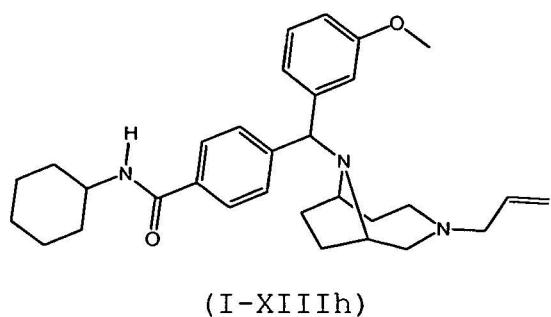
(I-Xh)



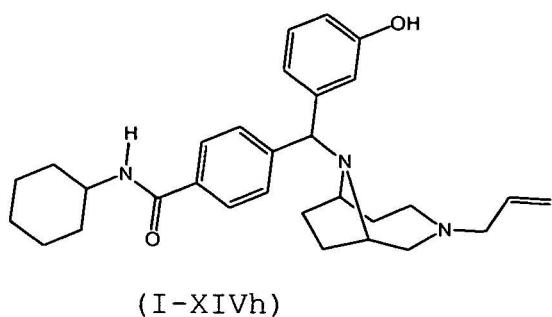
(I-XIh)



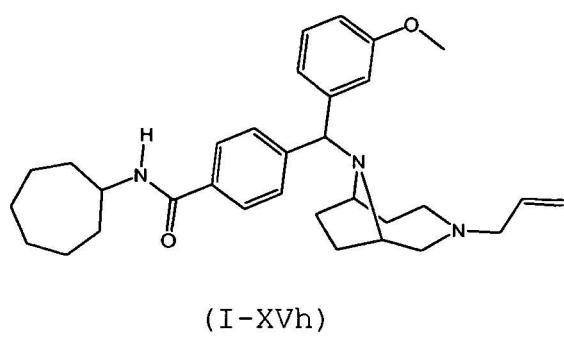
(I-XIIh)



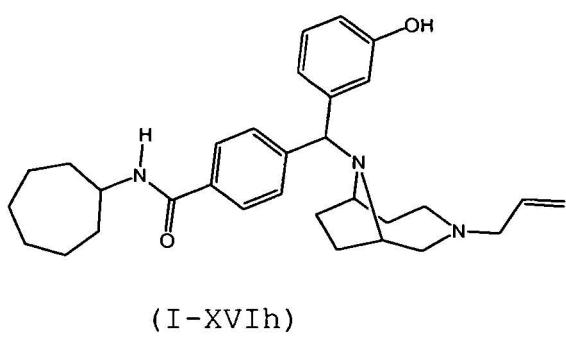
(I-XIIIh)



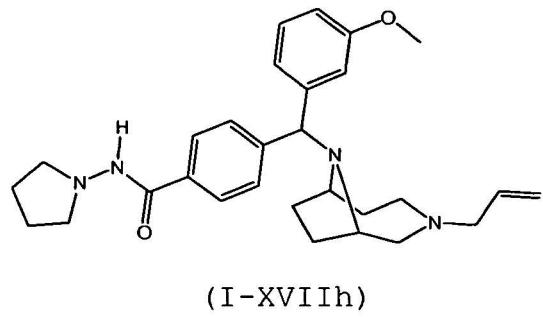
(I-XIVh)



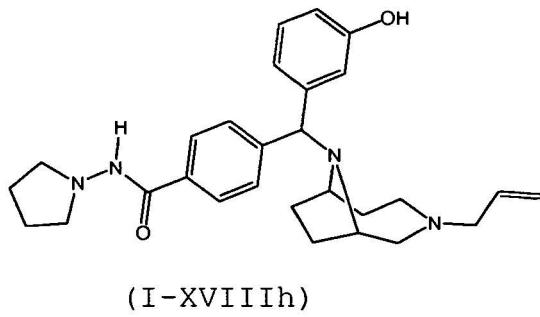
(I-XVh)



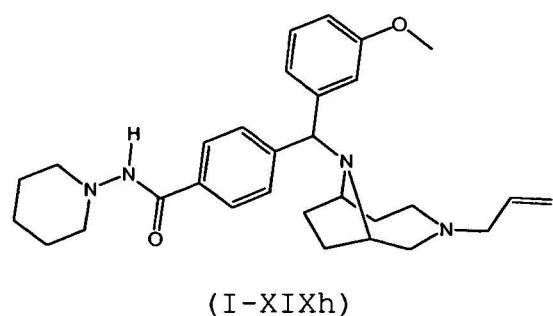
(I-XVIh)



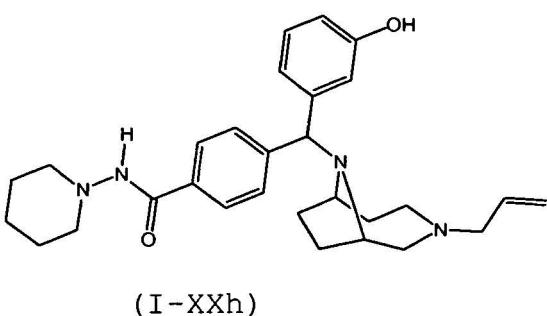
(I-XVIIh)



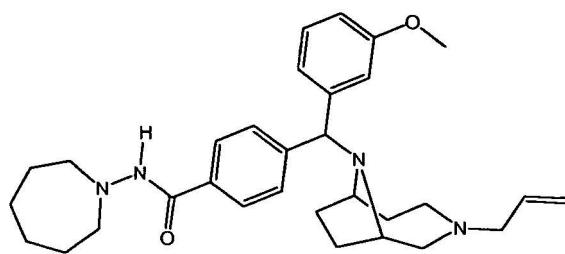
(I-XVIIIh)



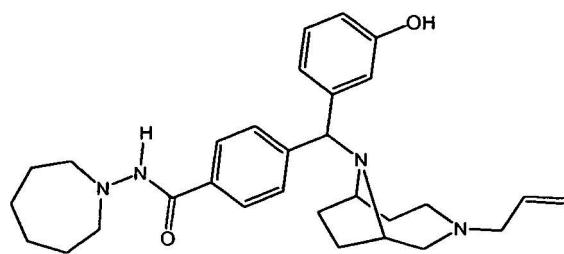
(I-XIXh)



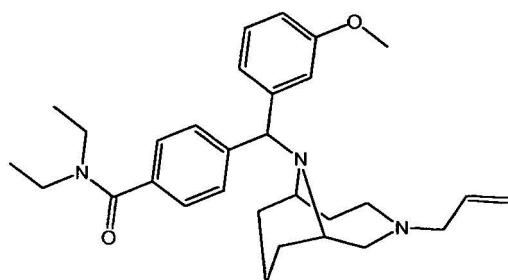
(I-XXh)



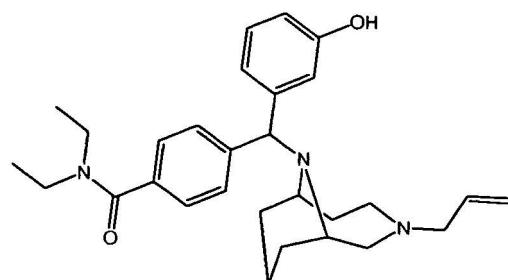
(I-XXIi)



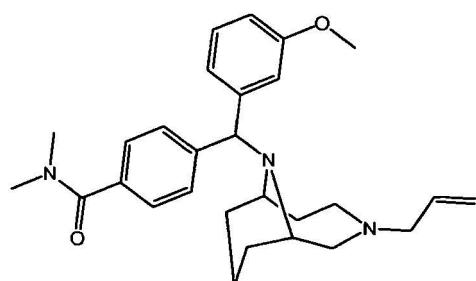
(I-XXIIi)



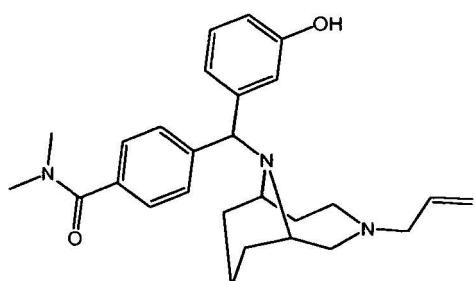
(I-IIi)



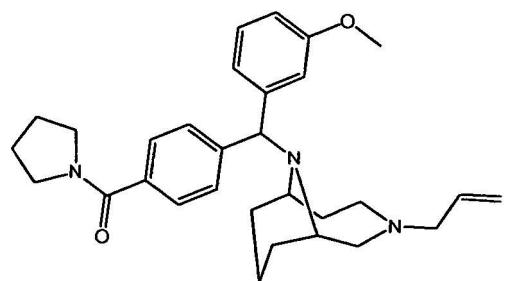
(I-IIIi)



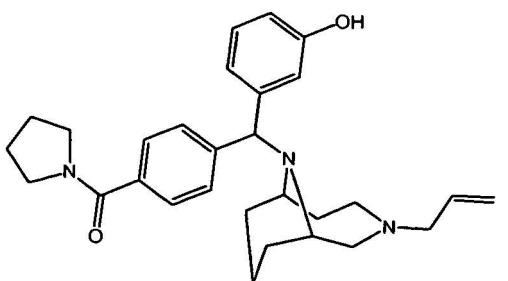
(I-IIIi)



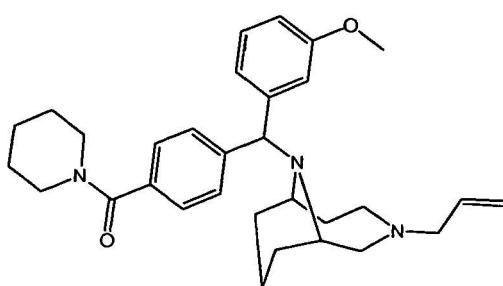
(I-IVi)



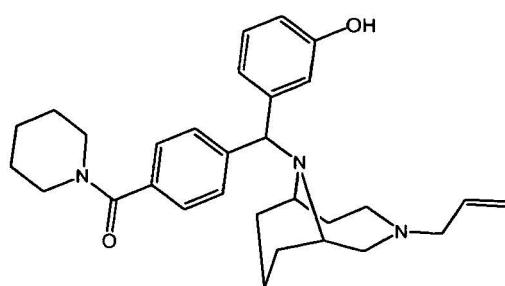
(I-Vi)



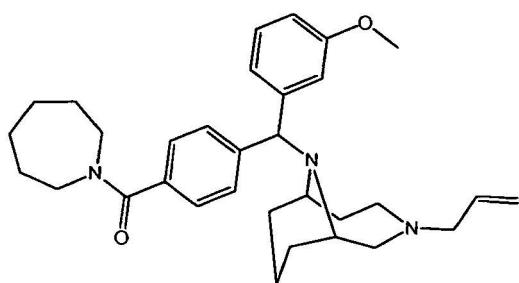
(I-VIIi)



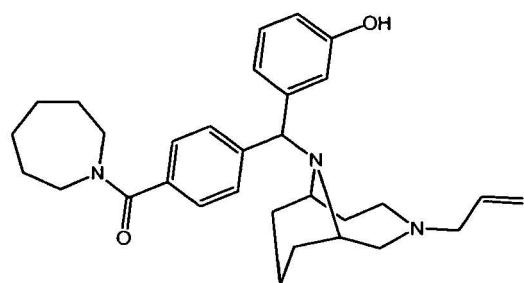
(I-VIIi)



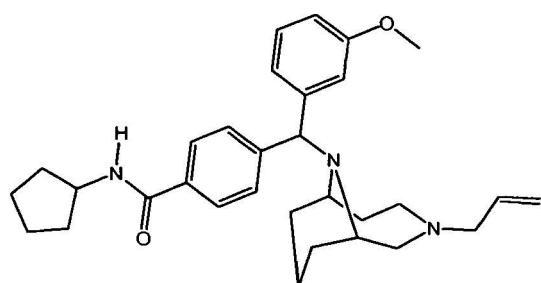
(I-VIIIi)



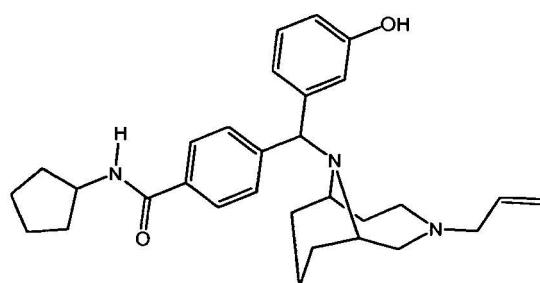
(I-IXi)



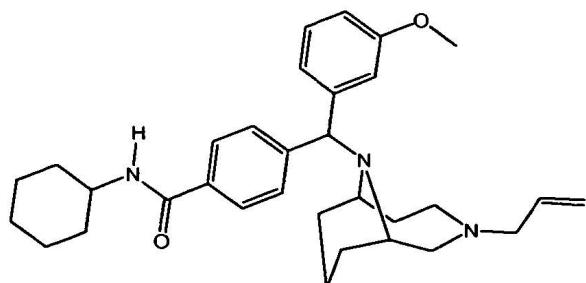
(I-Xi)



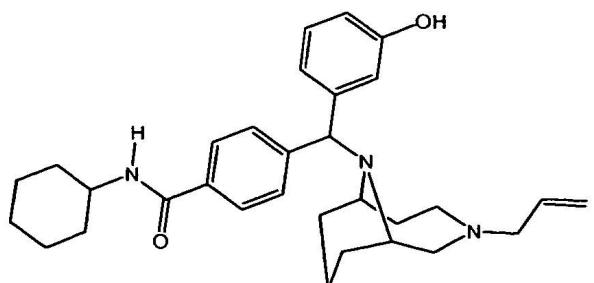
(I-XIi)



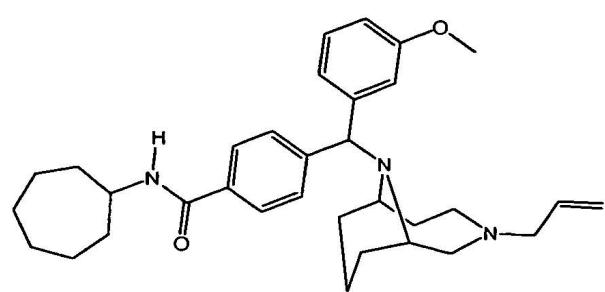
(I-XIIIi)



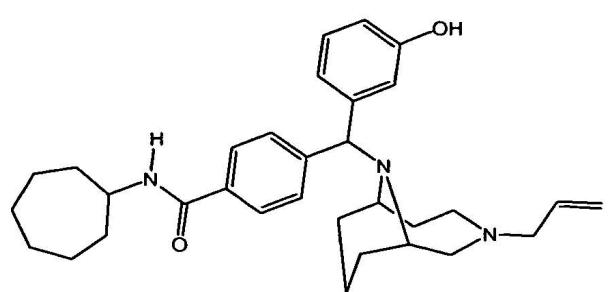
(I-XIIIIi)



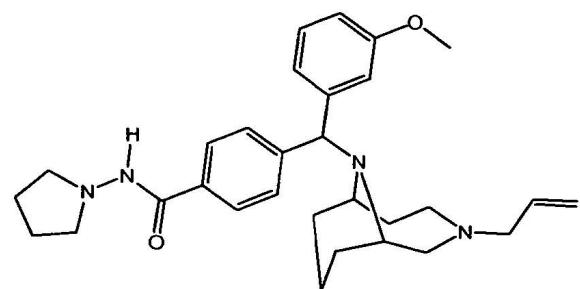
(I-XIVvi)



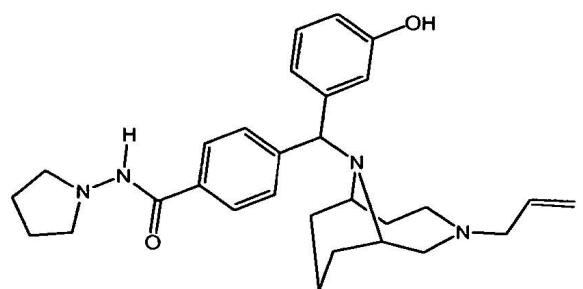
(I-XVIi)



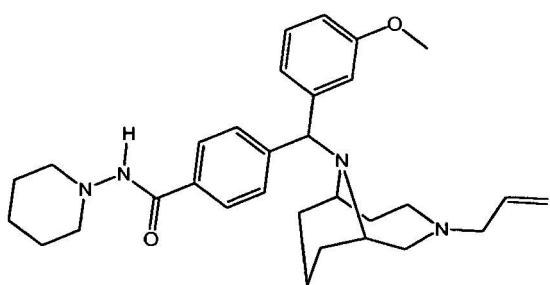
(I-XVIIi)



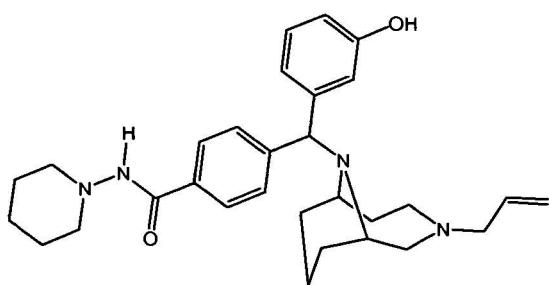
(I-XVIIIi)



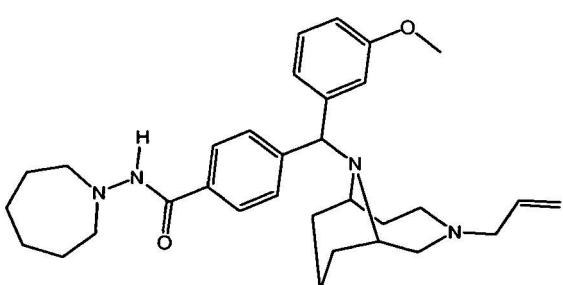
(I-XVIIIi)



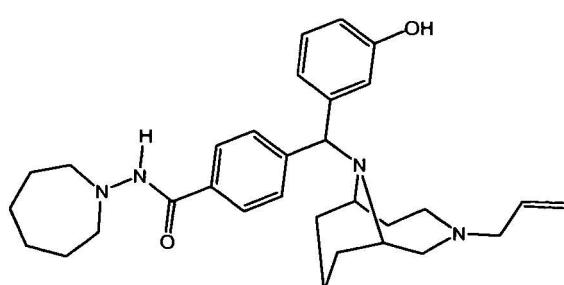
(I-XIXi)



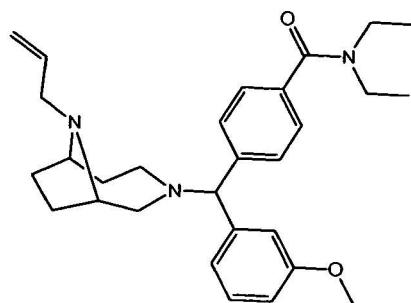
(I-XXi)



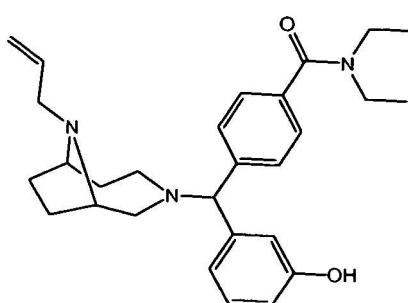
(I-XXIIi)



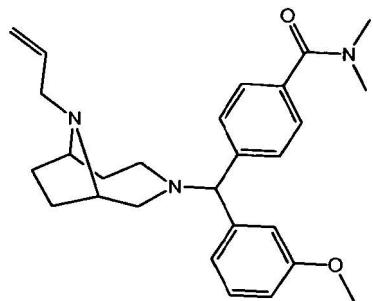
(I-XXIIIi)



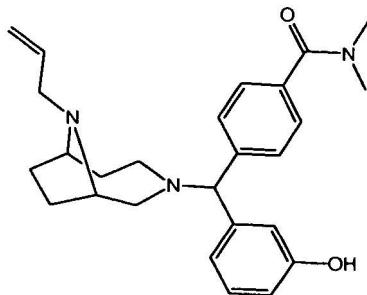
(I-Ij)



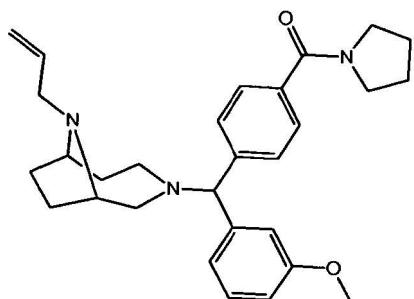
(I-IIj)



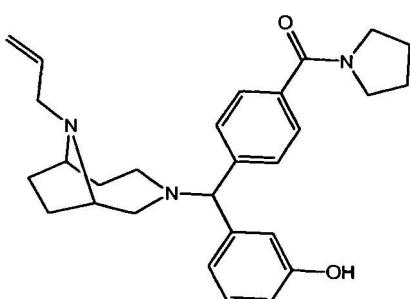
(I-IIIj)



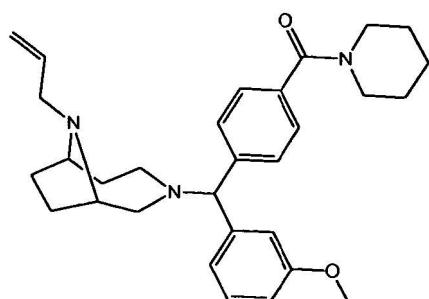
(I-IVj)



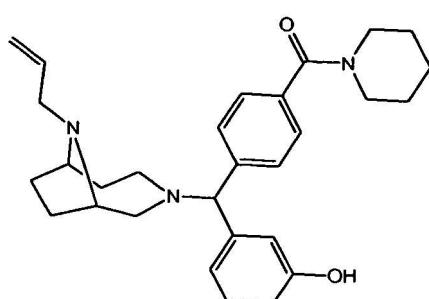
(I-Vj)



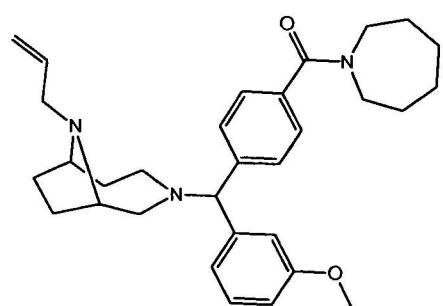
(I-VIIj)



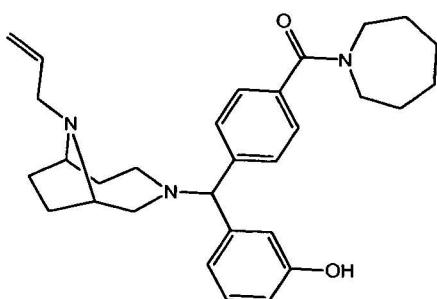
(I-VIIIj)



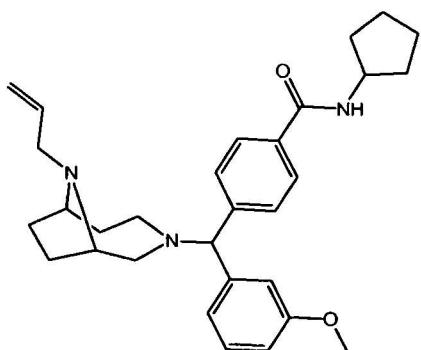
(I-VIIIj)



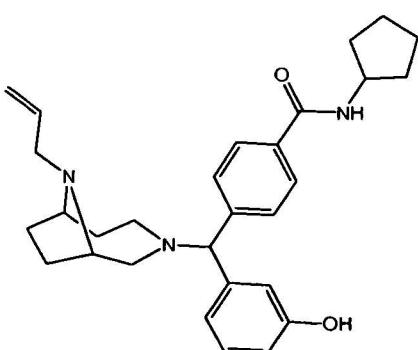
(I-IXj)



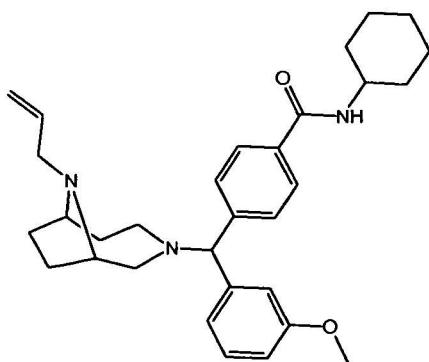
(I-Xj)



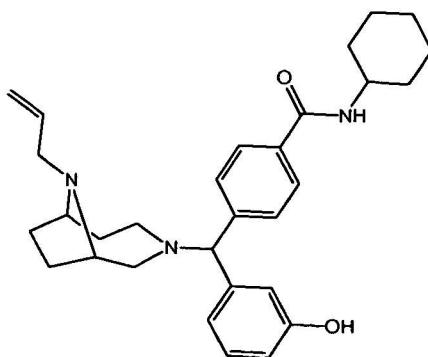
(I-XIj)



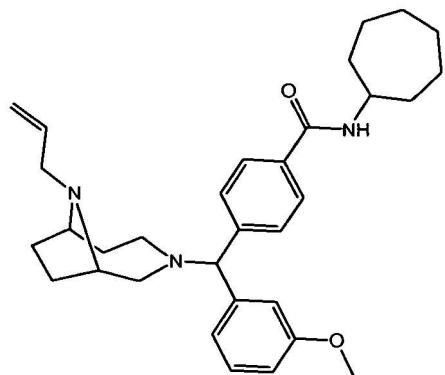
(I-XIIj)



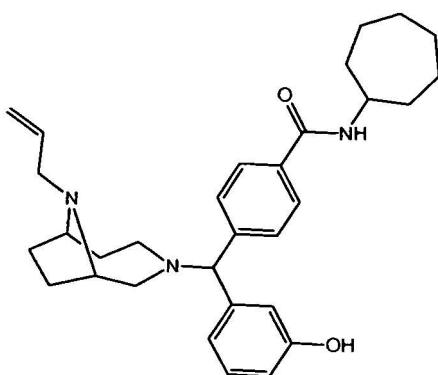
(I-XIIIj)



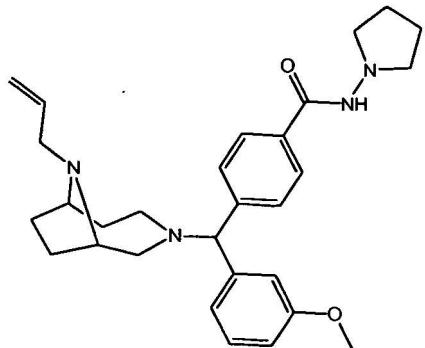
(I-XIVj)



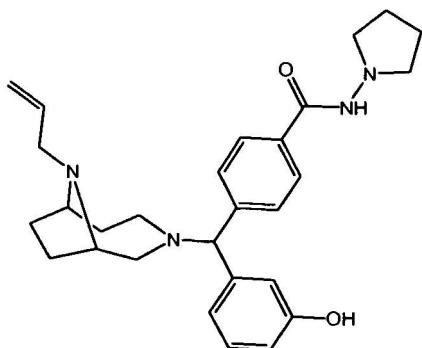
(I-XVj)



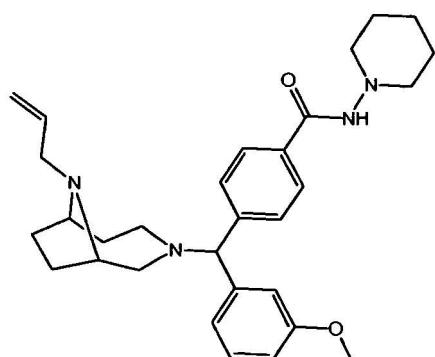
(I-XVIj)



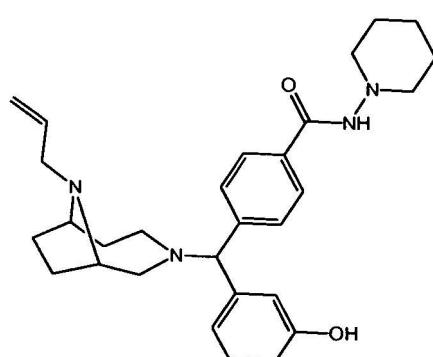
(I-XVIIj)



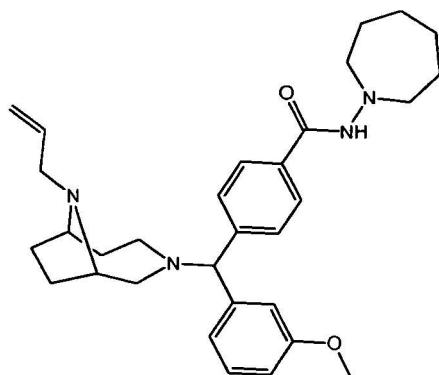
(I-XVIIIj)



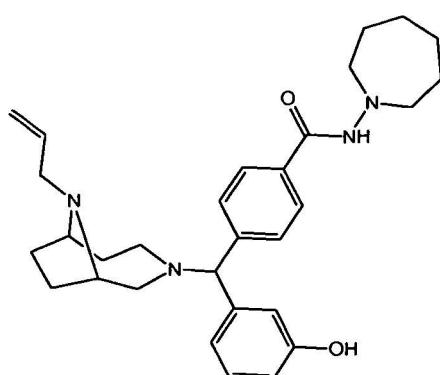
(I-XIXj)



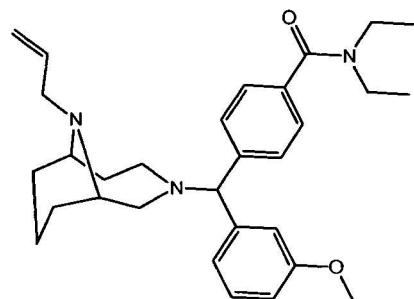
(I-XXj)



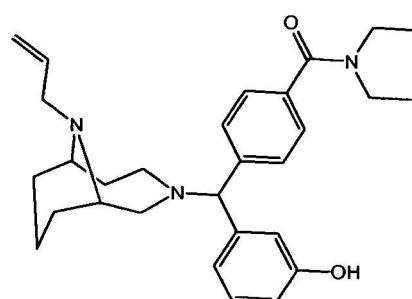
(I-XXIj)



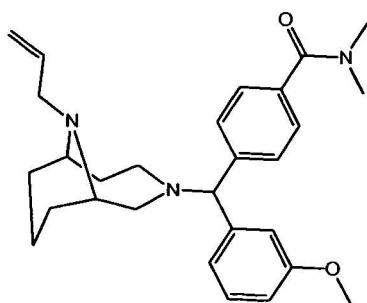
(I-XXIIj)



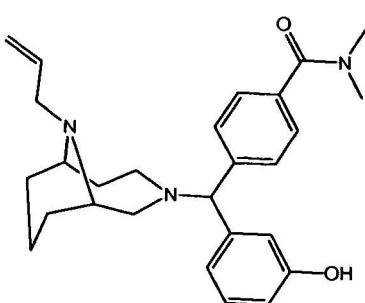
(I-Ik)



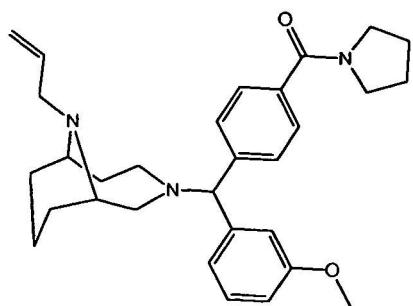
(I-IIk)



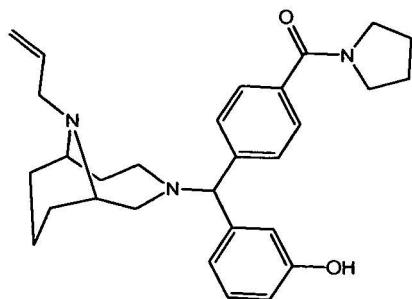
(I-IIIk)



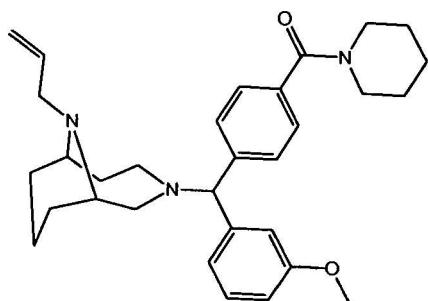
(I-IVk)



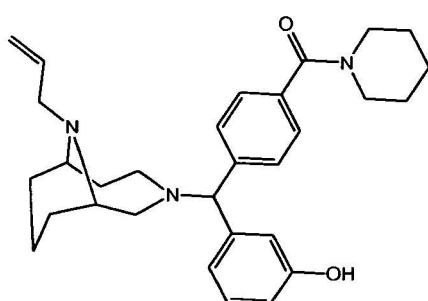
(I-Vk)



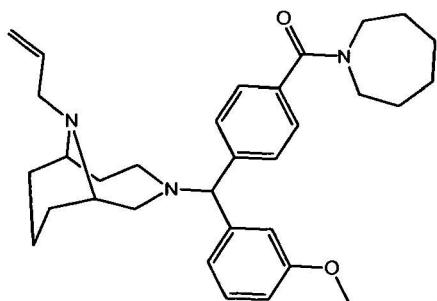
(I-VIk)



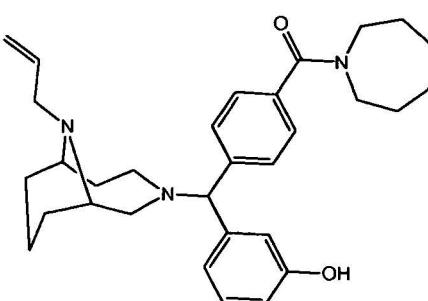
(I-VIIk)



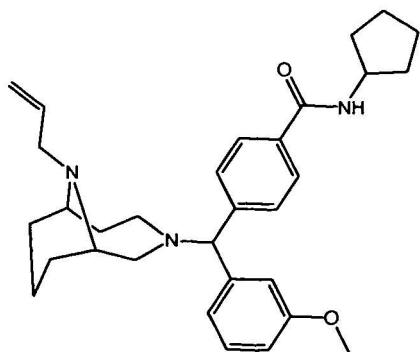
(I-VIIIk)



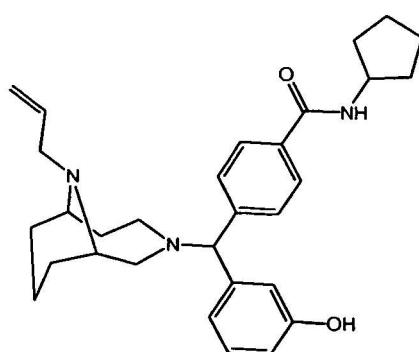
(I-IXk)



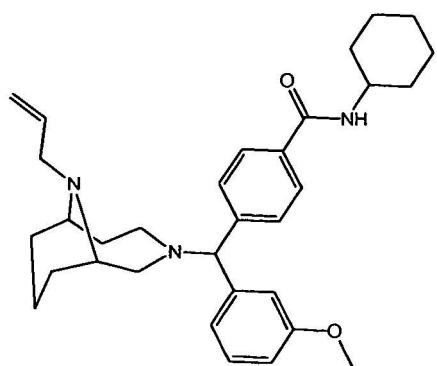
(I-Xk)



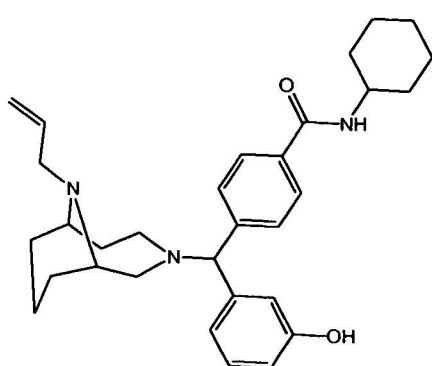
(I-XIk)



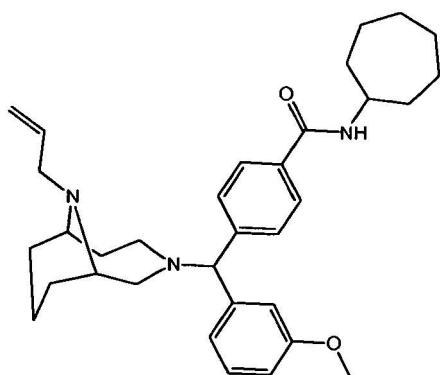
(I-XIIIk)



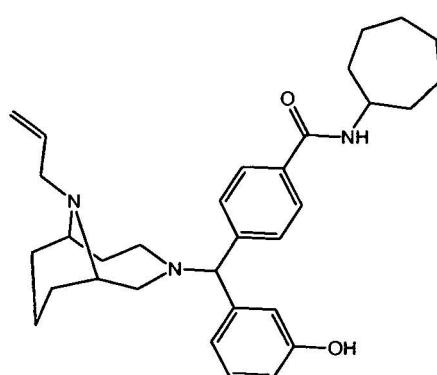
(I-XIIIIk)



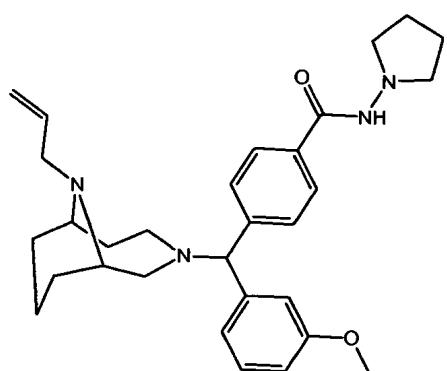
(I-XIVk)



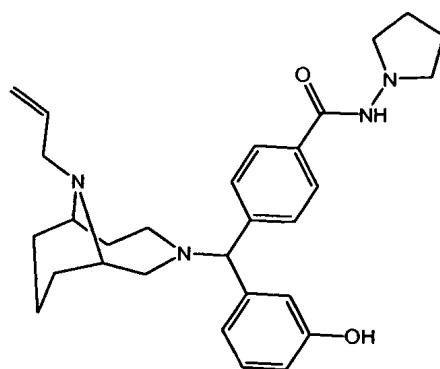
(I-XVk)



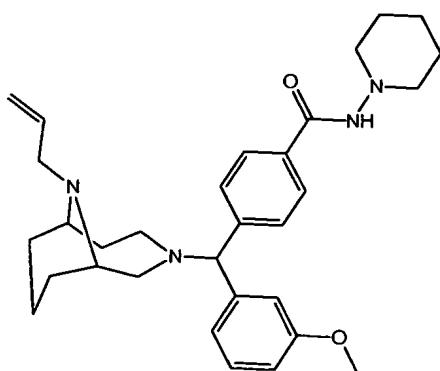
(I-XVIk)



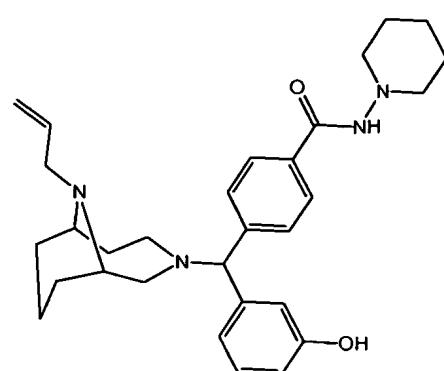
(I-XVIIIk)



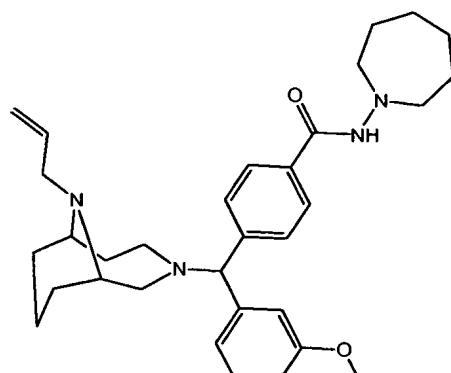
(I-XVIIIIk)



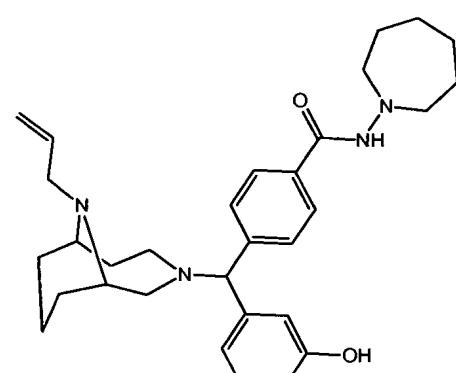
(I-XIXk)



(I-XXk)



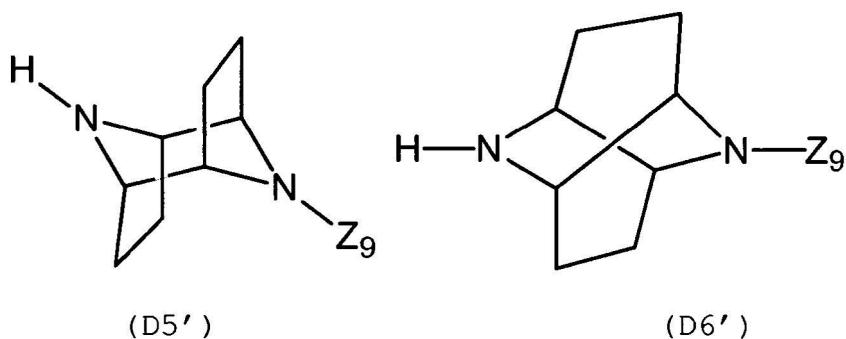
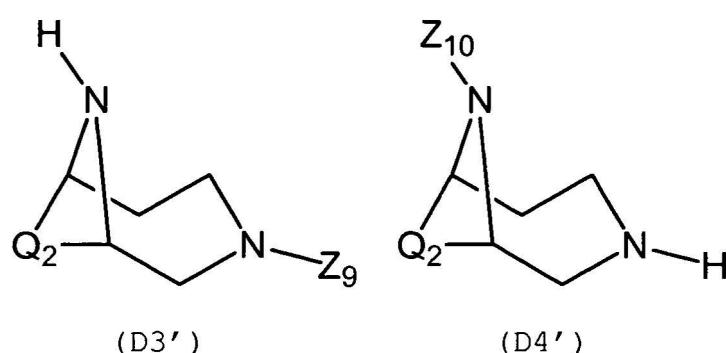
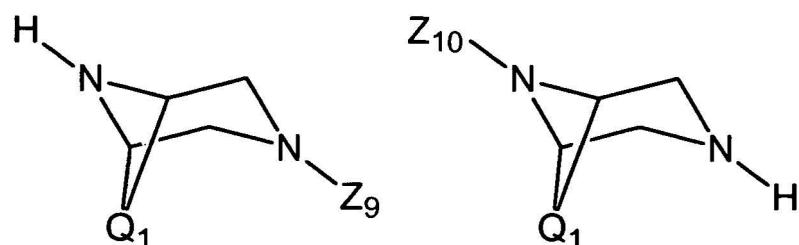
(I-XXIk)



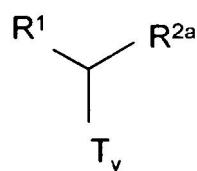
(I-XXIIk)

5

10. Procedimiento para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el sustituyente R² no contiene grupos OH, que comprende las etapas siguientes:
- c) alquilación del átomo de nitrógeno unido a un átomo de hidrógeno de los compuestos diazabicíclicos o diazatricíclicos D1'-D6', en los que el otro átomo de nitrógeno se sustituye con los grupos protectores Z₉ o Z₁₀:



5 en los que Q_1 es tal como se ha definido anteriormente en los compuestos de fórmula (I), en el caso de que $D_1=D$ y $t=1$, Q_2 es igual a Q_1 , aunque excluyendo $-CH_2-$; Z_9 y Z_{10} son grupos protectores del átomo de nitrógeno, presentando el agente alquilante la fórmula (II'):



(II')

10 en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente, R^{2a} es R^2 aunque excluyendo un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos OH,
 T_y es un grupo saliente,
y obteniendo los compuestos de fórmula (I'):

A₁-D₁-T₂ (I')

en los que A₁ y D₁ son tal como se ha definido anteriormente y T₂ se selecciona de entre Z₉ o Z₁₀, d) desprotección del átomo de nitrógeno sustituido con los grupos Z₉ o Z₁₀ en los compuestos de fórmula (I'), obteniendo los compuestos de fórmula (I), en la que T₁ es H:

A₁-D₁-H (I)

10 en los que A₁ y D₁ son tal como se ha definido anteriormente, c) sustitución opcional del átomo de hidrógeno unido al nitrógeno del compuesto A₁-D₁-H mediante reacción con un compuesto de fórmula T₁-T_x, en la que T₁ es tal como se ha definido anteriormente y T_x es un grupo saliente, obteniendo los compuestos de fórmula (I), en la que T₁ es diferente de H.

15 11. Procedimiento para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 9, en el que el sustituyente R² contiene uno o más grupos OH, que comprende en secuencia las etapas siguientes:

20 etapa a), etapa b), etapa c) según la reivindicación 10, obteniendo un compuesto de fórmula (I), en la que R² contiene uno o más grupos GS seleccionados de entre halógeno, NO₂, OR₆, NHR⁵ o NR⁶R⁷, en los que R⁵, R⁶ y R⁷ se definen en la reivindicación 10, etapa d), en la que los grupos GS se convierten en grupos hidroxílicos, rindiendo los compuestos de fórmula (I), en la que el sustituyente R² contiene uno o más grupos OH.

25 12. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización a modo de medicamento.

30 13. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a la terapia y profilaxis en mamíferos y en seres humanos de enfermedad y trastornos en los que participan los receptores de opioide, preferentemente los receptores de opioide δ.

35 14. Composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9.

40 15. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 14, en forma de dispersiones, soluciones, emulsiones, microemulsiones, polvos, micropartículas, nanopartículas, cápsulas, aerosoles, supositorios, tabletas, jarabes, elixires, cremas, geles, pomadas, apósitos y espumas.

45 16. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 14 a 15, en forma de emulsiones o microemulsiones.

50 17. Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 14 a 15, en forma de micropartículas o nanopartículas de sílice, de lípidos o de polímeros farmacéuticamente aceptables, en las que los compuestos de fórmula (I) se engloban en el interior y/o sobre la superficie de dichas micropartículas y nanopartículas.

55 18. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17, en las que se modifican las micropartículas o nanopartículas sobre la superficie mediante adsorción fisicoquímica de uno o más modificaciones de superficie o mediante funcionalización química con uno o más modificadores.

60 19. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a la profilaxis y terapia en mamíferos y en seres humanos de las enfermedades y trastornos siguientes: dolor, dolor postquirúrgico, dolor crónico, dolor neuropático, tratamiento de casos de abuso de sustancias, alcoholismo, estreñimiento, diarrea y otros trastornos del tracto gastrointestinal, náusea, vómitos, tos, dermatitis, obesidad y otros trastornos asociados al apetito, ansiedad, depresión, dependencia del tabaco (tabaquismo), disfunciones sexuales, eyaculación precoz, shock, traumatismo cerebral, lesiones medulares, patologías y trastornos oculares tales como glaucoma e hipertensión intraocular, tumores tales como cáncer de mama, artritis, soriasis, asma, trastornos cardíacos, incontinencia y trastornos del tracto urogenital, enfermedades de Alzheimer y de Parkinson y trastornos relacionados, diabetes, ateroesclerosis, trastornos y patologías del sistema inmunológico, enfermedades neurológicas, trastornos hormonales, trastornos de la liberación de neurotransmisores, disfunciones neurológicas y rechazo del trasplante.

65 20. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a modular los receptores de opioide μ.

21. Utilización según la reivindicación 20 para modular la actividad analgésica de los fármacos agonistas opioidérgicos que actúan mediante los receptores de opioide μ.

22. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones

- farmacéuticas destinadas a la profilaxis y la terapia de enfermedades y trastornos en combinación con otros fármacos.
- 5 23. Utilización según la reivindicación 21, en la que el fármaco es la morfina.
- 10 24. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 14, que comprenden los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con otros fármacos.
- 10 25. Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de composiciones farmacéuticas para identificar y marcar los receptores opioidérgicos δ *in vitro* e *in vivo* en mamíferos o en seres humanos.