

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 496**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2009 E 09161285 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2149575**

54 Título: **Compuestos diazabíclicos como agonistas de receptores opioides**

30 Prioridad:

31.07.2008 IT MI20081426

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2013

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;
LORGIA, GIOVANNI;
RUIU, STEFANIA;
MANCA, ILARIA;
PANI, LUCA y
PINNA, GERARD AIME**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 397 496 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).

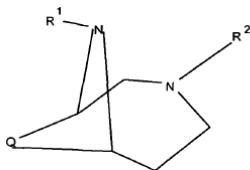
DESCRIPCIÓN

Compuestos diazabíclicos como agonistas de receptores opioides

5 La presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden principios activos diazabíclicos, que tienen afinidad para los receptores opioidérgicos μ y / o δ , y / o κ , y / o para las subclases receptoriales de éstos, los correspondientes solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables.

10 De una forma más específica, la presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas, en donde, los principios activos diazabíclicos, son compuestos de nonanos diazabíclicos y compuestos de decanos diazabíclicos, que tienen un anillo principal de homopiperazina y que tienen una alta afinidad y selectividad para uno o más receptores opioidérgicos μ , δ , κ ó la clase sub-receptorial de éstos. Los compuestos de la presente invención, pueden actuar, substancialmente, bien ya sea solamente en un receptor de esta clase sub-receptorial, o bien ya se simultáneamente, en más receptores opioides.

15 Los compuestos diazabíclicos que tienen afinidad para receptores opioidérgicos, se conocen, en el arte anterior de la técnica especializada. En el documento de solicitud de patente estadounidense US 2003 / 0 195.217, se describen compuestos de 3,9-diazabíciclo[3.3.1]nonano, que tienen una actividad analgésica mediatizada por los receptores opioidérgicos. La actividad analgésica, es comparable a la inducida por morfina, pero con menos efectos secundarios. El estudio de estos compuestos diazabíclicos, se ha tratado, también, en la publicación en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (2002) 1929-1937, en donde, se enseña el efecto de varios sustituyentes de la estructura bíciclica, en la afinidad hacia los receptores opioidérgicos μ , δ , y κ . Otra clase de compuestos diazabíclicos que tienen afinidad hacia los receptores opioidérgicos μ , δ y κ , y las correspondientes formas farmacéuticas, se describen en el documento de solicitud de patente internacional WO 2004/011,468. De una forma particular, dicha clase de compuestos, está formada por diazabíciclononanos y diazabíciclodecanos de la fórmula general



(A)

20 en donde, Q es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, una, de entre las R¹ y R², es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^3$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$, ó $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3$, en donde, R³ es arilo ó heteroarilo, y la otra, de entre las R¹ y R², es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, en donde, R⁴ es arilo, ó cicloalquilo, ó cicloalquilo, o arilo, ó arilalquilo.

25 El documento de patente estadounidense US 5.672.601, describe compuestos de ,8-diaza-bíciclo[3,2,1]-octano, y las correspondientes formas farmacéuticas, que tienen actividad analgésica mediatizada mediante los receptores opioidérgicos μ .

30 El documento de solicitud de patente internacional WO 2005 / 108.402, se refiere a derivados de 3,6-diazabíciclo[3,1,1]heptano, que tienen actividad analgésica mediatizada mediante los receptores opioidérgicos μ .

Las patentes y las solicitudes de patente mencionadas anteriormente, arriba, describen el uso de los compuestos diazabíclicos que tienen afinidad para los receptores opioidérgicos para el tratamiento del dolor.

35 En el documento de solicitud de patente internacional WO 2004 / 011.468 anteriormente mencionado, arriba, se dice que, los compuestos opioidérgicos, además del uso para el tratamiento de diferentes clases de dolores (el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, tal como el dolor neuropático), puede utilizarse para el tratamiento terapéutico de otras enfermedades y trastornos, tales como la dermatitis alérgica, las disfunciones sexuales, el alcoholismo, las náuseas, el vómito, la depresión, el tabaquismo, la obesidad y trastornos asociados con la ingesta o toma de alimentos, el uso o abuso de sustancias (como por ejemplo, la heroína, la cocaína), la lesión espinal, el trauma cerebral, el shock (postración nerviosa), la apoplejía, los trastornos gastrointestinales. En Eur. J. Pharmacol. 296 (1996) 199-207 se reporta que, la actividad antiproliferativa de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos, en una línea celular humana de cáncer de pecho. El artículo, por lo tanto, da a conocer la actividad antitumoral de los citados compuestos agonistas. En los artículos de Veterinary Ophthalmology (2003) 6, 1, 73-76; Exp. Eye Res., Enero del 2007, 84(1) 185-190; British Journal of Anaesthesia 1998, 81 606-607, se enseña la capacidad de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos, de reducir la presión intraocular y, por consiguiente, el uso de dichos compuestos para enfermedades de los ojos, tales como el glaucoma. En el artículo publicado en Neuropeptides (1999) 33(5) 360-368, se reporta el efecto de los compuestos que modulan los receptores opioidérgicos en la ingesta de alimentos, de una forma particular, se explica que, los agonistas y antagonistas de los receptores opioidérgicos, pueden incrementar y, respectivamente, incrementar y hacer

descender la ingesta de alimentos.

El documento de solicitud de patente internacional WO 06 / 113.468, describe el uso de compuestos que modulan los receptores opioidérgicos, para el tratamiento de la artritis, la psoriasis, el asma, los trastornos cardíacos, las disfunciones sexuales, el dolor, la incontinencia y los trastornos del tracto urogenital.

El documento de solicitud de patente estadounidense US 2005 / 0 203.123, se refiere al uso de compuestos que modulan los receptores opioidérgicos, para el tratamiento de de los trastornos gastrointestinales, el dolor, la obesidad, y las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. El uso de los compuestos opioidérgicos en el tratamiento de la diabetes y de la aterosclerosis, se describe en los documentos de solicitud de patente internacional WO 05 / 092.836 y WO 05 / 066.164.

El documento de solicitud de patente internacional WO 04 / 089.372, describe el uso de compuestos capaces de modular los receptores opioidérgicos para el tratamiento o la prevención de trastornos en el sistema nervioso central, tales como la ansiedad y la depresión.

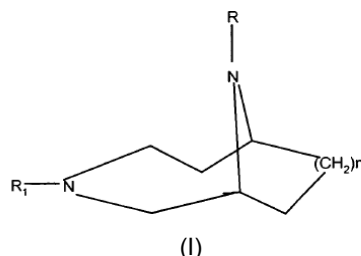
El documento de solicitud de patente internacional WO 04 / 060. 321, se refiere a composiciones terapéuticas que comprenden agonistas de los receptores opioidérgicos, con efectos cardioprotectores.

Los documentos de patente internacional WO 02 / 42.309, WO 01 / 46.198 describe el uso de compuestos opioidérgicos como inmunoestimulantes o inmunosupresores.

Se experimentaba la necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de formas farmacéuticas que comprendieran nuevos compuestos azabicíclicos que fueran efectivos en el tratamiento de las anteriormente citadas patologías, y que tuvieran una mejor tolerancia con respecto a la morfina, en el tratamiento del dolor, y que fueran aptas para garantizar una mejor biodisponibilidad de los principios activos, en el tratamiento de las mencionadas patologías.

Se han descubierto, por parte del solicitante, de una forma sorprendente e inesperada, composiciones farmacéuticas que solventan el problema técnico descrito anteriormente, arriba.

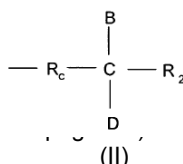
Son un objeto de la presente invención, derivados de nonanos y decanos diazabicíclicos, los cuales tengan afinidad para los receptores opioidérgicos μ y / o δ , y / o κ , y / o para las subclases receptoriales de éstos, que tengan una actividad central y / o periférica, de la fórmula (I), comprendiendo las formas isoméricas y la mezclas de éstos, en donde, los átomos del anillo, pueden encontrarse en diferentes formas isotópicas:



en donde,

- n, es un número entero, igual a 1 ó 2,
- uno de los sustituyentes R y R₁, de los átomos de nitrógeno del anillo diazabicíclico, es un grupo -C(O)-R_B, en donde, R_B, es un grupo alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible,
- el otro sustituyente, de entre R y R₁, se selecciona de entre los siguientes grupos (II) a (X):

estructura (II):



en donde,

- R_c, es una cadena alifática C₃-C₁₀, alifática, saturada, lineal o ramificada, cuando sea posible.
- B, es un grupo seleccionado entre hidrógeno, isotiocianato, CN, OR', C(O)OR', C(O)R', C(O)NR'R'', NR'R'', R' y R'', iguales o diferentes el uno con respecto al otro, seleccionándose entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, cicloalquilo C₁-C₇, arilo ó heteroarilo, lineales, o ramificados,

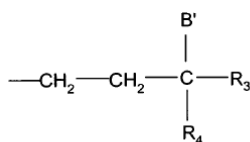
cuando sea posible,

- D y R₂, iguales o diferentes la una con respecto a la otra, son sustituyentes seleccionados de entre:
 - hidrógeno, con la condición de que, en la fórmula (II), por lo menos uno de los sustituyente, entre B, D y R₂, sea diferente de hidrógeno,

- 5 - alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible,
- arilo ó heteroarilo
- cicloalquilo C₃-C₁₅,

fórmula (III):

10



15

(III)

en donde,

B', es igual a B, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,

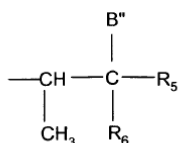
20 R₃, es hidrógeno, ó respectivamente, un sustituyente alquilo, arilo, heteroarilo ó cicloalquilo, tal y como se ha definido para R₂,

R₄, tiene los siguientes significados:

- alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible,
- cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N,
- 25 - allí en donde, B' y R₃, no sean ambas hidrógeno, R₄, tiene los significados adicionales de arilo o heteroarilo,

fórmula (IV):

30



35

(IV)

en donde,

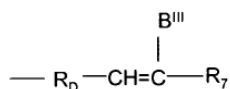
- B'', tiene el mismo significado que B', de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,

- R₅, tiene el mismo significado que R₃, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,

40 - R₆, tiene el mismo significado que R₄, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, o ésta en un arilo ó heteroarilo,

fórmula (V):

45



(V)

50 en donde:

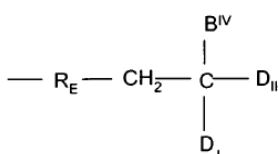
- R_D, es una cadena alifática C₂-C₈ bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible,

- B''' y R₇, iguales o diferentes la una con respecto a la otra, tienen el mismo significado que R₂, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, con la condición de que, B''' y R₇, no sean ambas hidrógeno,

55

fórmula (VI)

60



(VI)

65

en donde:

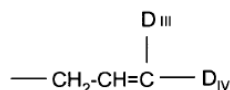
- R_{E_V} , es una cadena alifática C_2-C_8 , insaturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible.

- B^{IV} , tiene el mismo significado que B, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,

5 - D_I y D_{II} , tienen los mismos significados que R_2 , de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, entre B^{IV} , D_{II} y D_I , sea diferente de hidrógeno,

fórmula (VII):

10



15

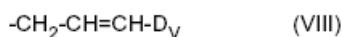
(VII)

en donde,

20 - D_{III} y D_{IV} , iguales o diferentes la una con respecto a la otra, tienen el mismo significado que R_2 , de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al hidrógeno

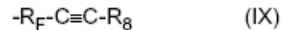
fórmula (VIII):

25



en donde, D_{IV} , los mismos significados que R_4 , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al arilo ó al heteroarilo,

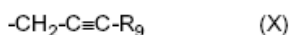
30 fórmula (IX):



35 en donde, R_F , es una cadena alifática C_2-C_8 , bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y R_8 , tiene los mismos significados que R_2 , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo el significado de R_8 igual a hidrógeno,

fórmula (X):

40



45 en donde, R_9 , tiene los significados de R_4 , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al arilo o al heteroarilo.

50 Cuando el sustituyente B, en la fórmula (II) es un grupo seleccionado entre OR' , $C(O)OR'$, $C(O)R'$, $C(O)NR'R''$, $NR'R''$ y R' y / ó R'' , tienen el significado de cicloalquilo C_3-C_{15} , dicho cicloalquilo, puede contener, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N.

55 Cuando el sustituyente B, en la fórmula (II), es un grupo seleccionado entre OR' , $C(O)OR'$, $C(O)R'$, $C(O)NR'R''$, $NR'R''$ y R' y / ó R'' tienen el significado de cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo y heteroarilo, los citados cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo y heteroarilo, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , lineal, o ramificado, cuando sea posible.

60 Cuando D y / o R_2 , en la fórmula (II), tienen el significado de alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, el alquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, el uno con respecto al otro, seleccionados de entre hidróxido, halógeno, CN, cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo, heteroarilo. El citado cicloalquilo, puede contener, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N. Los citados cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo y heteroarilo, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , lineales, o ramificados, cuando sea posible.

65 Cuando D y / o R_2 , en la fórmula (II) y / o R_6 , en la fórmula (IV), tienen los significados de arilo ó heteroarilo, estas estructuras, pueden encontrarse opcionalmente sustituidas con uno o más de los siguientes grupos, iguales o

diferentes, los unos con los otros, seleccionados de entre: alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN, cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N. el citado cicloalquilo, puede encontrarse
 5 opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, arilalquilo, ó arilo, ó hetroarilo, ó heteroarilalquilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible, encontrándose sustituidos, dichos grupos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi
 10 C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

Cuando D y / o R₂, en la fórmula (II), tienen el significado de cicloalquilo C₃-C₁₅, este cicloalquilo, contiene, de una forma opcional, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N. Adicionalmente, además, el cicloalquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos, iguales
 15 o diferentes, los unos con los otros, seleccionados de entre: alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN, cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N. Pudiéndose encontrar, el citado cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi
 20 C₁-C₇, arilalquilo, ó arilo, ó hetroarilo, ó heteroarilalquilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible, encontrándose sustituidos, dichos grupos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

En la fórmula (III), cuando R₄, tiene el significado de alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, este alquilo C₁-C₁₀, puede encontrarse opcionalmente sustituido, con uno o más grupos, iguales o diferentes los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, de una forma
 25 opcional, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N. Dicho cicloalquilo C₃-C₁₅, arilo o heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible. Pudiéndose encontrar, los citados arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con
 30 respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

En la fórmula (III), cuando R₄, tiene el significado de cicloalquilo C₃-C₁₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O,S,N, el citado cicloalquilo, puede encontrarse
 40 opcionalmente sustituido, con uno o más grupos de los siguientes grupos, iguales o diferentes los unos con respecto a los otros: alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN, cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N, pudiéndose encontrar, el citado cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado,
 45 cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo. Los citados arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo pueden encontrarse opcionalmente sustituidos, con o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los
 50 otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

En la fórmula (III), cuando B' y R₃, no son ambas hidrógeno y, R₄, puede tener los significados de arilo ó heteroarilo, cada uno de los arilo y heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes
 55 grupos, iguales o diferentes el uno con respecto al otro: alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre los siguientes: hidroxilo, halógeno, CN, cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N. Pudiéndose encontrar, el citado cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos, iguales o diferentes, los unos con
 60 respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo. Los citados arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo pueden encontrarse opcionalmente sustituidos, con o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó
 65 heteroarilalquilo, opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los

otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

5 Allí en donde no se encuentre especificado de otro modo, los significados que se facilitan a continuación, son los que se pretenden dar a entender en la presente invención.

Mediante alquilo, se quiere dar a entender una cadena C₁-C₄, saturada, de una forma preferible, una cadena alifática C₁-C₄, lineal o ramificada, cuando sea posible, teniendo la cadena alifática, una valencia libre.

10 Mediante cadena alifática saturada, bivalente, se pretende dar a entender una cadena de hidrocarburo, lineal, o ramificada cuando sea posible, formada por átomos de carbono, saturada con átomos de hidrógeno, y unidos, los unos con los otros, mediante enlaces individuales, los cuales tienen, en cada extremo, de la estructura de la cadena, una valencia libre.

15 Mediante cadena alifática insaturada, bivalente, se pretende dar a entender una cadena de hidrocarburo, formada por átomos de carbono, unidos, los unos con los otros, mediante enlaces individuales, y mediante por lo menos un enlace doble o triple, tendiendo, la cadena, en cada extremo, una valencia libre, encontrándose saturadas, las otras valencias de los átomos de carbono, mediante átomos de hidrógeno.

20 Mediante cicloalquilo, se pretende dar a entender un cicloalquilo, con un anillo, como por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, de una forma preferible, de 5 a 6 átomos de carbono, o una estructura que tiene más anillos cicloalquilo condensados, de una forma preferible, con 8 – 19 átomos de carbono.

25 Mediante heterociclo saturado, se pretende dar a entender un cicloalquilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de carbono, del anillo cicloalquilo, se encuentra sustituido por un heteroátomo, seleccionado, de una forma preferible, de entre S, O, N.

30 Mediante heterociclo insaturado, se pretende dar a entender un heterociclo saturado, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, pero con uno o más enlaces, en uno o más anillos cicloalquilo, con la condición de que, la estructura del anillo, no sea aromática.

Mediante halógeno, se pretende dar a entender un átomo, seleccionado entre flúor, cloro, bromo, yodo.

35 Mediante haloalquilo, se pretende dar a entender un alquilo, en donde, uno o más átomos de hidrógeno, se encuentran sustituidos mediante átomos de halógeno, como por ejemplo, trifluorometilo, 1-bromo-n-butilo, pentacloroetilo.

40 Mediante arilo, se pretende dar a entender un radical monocíclico, aromático, C₆, ó un radical policíclico C₇-C₁₉, en donde, por lo menos un anillo, es aromático, conteniendo, los citados radicales, átomos de carbono y átomos de hidrógeno.

45 Mediante alquilarilo, se pretende dar a entender un grupo alquilo C₁-C₇, lineal, o ramificado, cuando sea posible, en donde, un átomo de hidrógeno, se encuentra sustituido mediante un grupo arilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, la valencia libre, se encuentra en el arilo.

Mediante arilalquilo, se pretende dar a entender un alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, unido a un arilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, la valencia libre, se encuentra en la porción alquilo, pudiéndose mencionar por ejemplo, el bencilo.

50 Mediante heteroarilo, se pretende dar a entender un arilo, tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, pero incluso con 5 átomos de carbono, en donde, por lo menos un átomo del anillo, es un heteroátomo, seleccionado, de una forma preferible, de entre S, O, N.

55 Mediante alquilheteroarilo, se pretende dar a entender un grupo alquilo C₁-C₇, lineal o ramificado, cuando sea posible, en donde, un átomo de hidrógeno, se encuentra sustituido por un grupo heteroarilo, de la forma que se éste se ha definido anteriormente, arriba.

60 Mediante heteroarilalquilo, se pretende dar a entender un arilalquilo, de la forma que éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo del anillo, es un heteroátomo, seleccionado, de una forma preferible, de entre S, O, N, pero incluso con anillos de 5 átomos.

65 Mediante compuestos que tienen afinidad hacia los receptores, se pretende dar a entender un compuesto que tiene actividad agonista, o actividad antagonista, o parcialmente agonista, o parcialmente antagonista, o inversamente agonista, o inversamente antagonista, o agonista parcialmente inversa, o antagonista parcialmente inversa, in vivo / o in vitro, hacia los receptores. Los significados de estos términos, son conocidos, por parte de aquéllas personas

expertas en el arte especializado de la técnica.

Mediante receptores opioides y receptores opioidérgicos, se pretende dar a entender los receptores μ y δ , y ν y κ , o sus clases receptoriales.

5 Mediante subclases receptoriales μ , δ , y κ , de los receptores opioidérgicos, se pretende dar a entender los receptores μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 y κ_2 .

10 Los compuestos preferidos de la fórmula (I), son aquéllos, en donde, uno de los sustituyentes R y R₁ de los átomos de nitrógeno, del anillo diazabíclico, es un grupo -C(O)-R_B, seleccionándose, el otro sustituyente restante, de entre la R y R₁, entre las estructuras de las fórmulas (II) a (X), en donde:

en la fórmula (II), R_C, es una cadena alifática C₃-C₇, saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y B es hidrógeno,

15 en la fórmula (III), B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, es tal y como ésta se ha definido, anteriormente, arriba, que comprende, adicionalmente, el significado de arilo ó de heteroarilo, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba,

20 en la fórmula (IV), B'', es hidrógeno, en la fórmula (V), R_D, es una cadena alifática C₂-C₅, bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R₇, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R₂, con la condición de que, B^{III} y R₇, no sean ambas hidrógeno,

25 en la fórmula (VI), R_E, es una cadena alifática C₂-C₅, insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando sea posible, B^{IV}, es hidrógeno, D_{II} y D_I, tienen el mismo significado que R₂, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I, sea diferente de hidrógeno, las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

30 Los compuestos mayormente preferidos de la fórmula (I), son aquéllos, en donde, uno de los sustituyentes R y R₁, es un grupo -C(O)-R_B, en donde, R_B, es un grupo alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, cuando ello sea posible, seleccionándose, el otro sustituyente restante de entre R y R₁, entre las estructuras de las fórmula (II) a (X), en donde:

en la fórmula (II), R_C, es una cadena alifática C₃-C₇, saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y B es hidrógeno,

35 en la fórmula (III), B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, comprende, también, el significado de arilo o heteroarilo, siendo, R₃, diferente de hidrógeno, y siendo, B, igual a hidrógeno,

40 en la fórmula (IV), B'', es hidrógeno, en la fórmula (V), R_D, es una cadena alifática C₂-C₅, bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R₇, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R₂, con la condición de que, B^{III} y R₇, no sean ambas hidrógeno,

45 en la fórmula (VI), R_E, es una cadena alifática C₂-C₅, insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando sea posible, B^{IV}, es hidrógeno, D_{II} y D_I, tienen el mismo significado que R₂, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I, sea diferente de hidrógeno, las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

De una todavía más preferida, los compuestos mayormente preferidos, de la fórmula (I), son aquéllos en donde: uno de los sustituyentes R y R₁, es un grupo -C(O)-R_B, en donde, R_B, es metilo ó etilo, seleccionándose, el otro sustituyente restante de entre R y R₁, entre las estructuras de las fórmula (II) a (X), en donde:

50 en la fórmula (II), R_C, es una cadena alifática C₃-C₇, saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando ello sea posible, y B es hidrógeno,

55 en la fórmula (III), B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, comprende, también, el significado de arilo ó de heteroarilo, siendo R₃, diferente de hidrógeno, y siendo, B, igual a hidrógeno,

60 en la fórmula (IV), B'', es hidrógeno, en la fórmula (V), R_D, es una cadena alifática C₂-C₅, bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R₇, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R₂, con la condición de que, B^{III} y R₇, no sean ambas hidrógeno,

65 en la fórmula (VI), R_E, es una cadena alifática C₃, insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando ello sea posible, B^{IV}, es hidrógeno, D_{II} y D_I, tienen el mismo significado que R₂, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I, sea diferente de hidrógeno, las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

De una forma particular, los compuestos mayormente preferidos, son aquéllos de la fórmula (I), en donde: uno de los

sustituyentes R y R₁, es un grupo -C(O)-R_B, en donde, R_B, es metilo ó etilo, seleccionándose, el otro sustituyente restante de entre R y R₁, entre las siguientes fórmulas:

la fórmula (III), en donde, B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, comprende, también, el significado de arilo ó de heteroarilo,

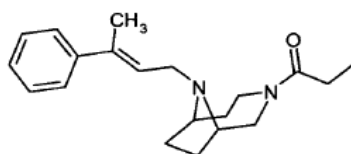
la fórmula (VII), en donde, D_{III} y D_{IV}, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen el significado de R₂, pero excluyendo al hidrógeno,

la fórmula (VIII), en donde, D_V, tiene el significado de R₄, pero excluyendo arilo ó heteroarilo,

la fórmula (X), en donde, R₉, tiene el significado de R₄, pero excluyendo arilo ó heteroarilo.

Los compuestos de la fórmula (I), son los siguientes:

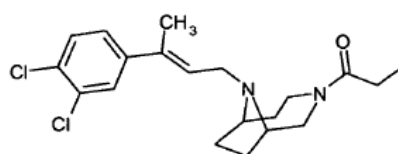
15



(XX)

20

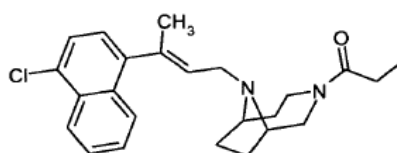
25



(XXI)

30

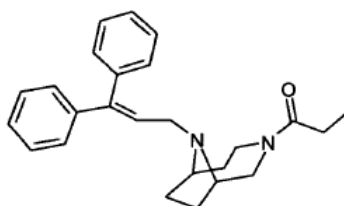
35



(XXII)

40

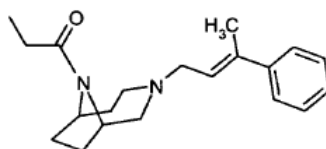
45



(XXIII)

50

55

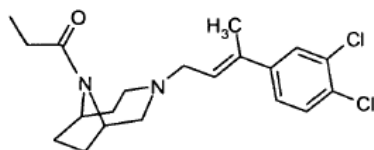


(XXIV)

60

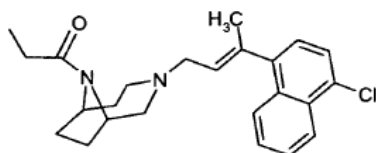
65

5



(XXV)

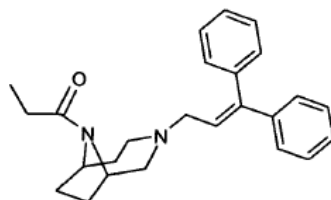
10



(XXVI)

20

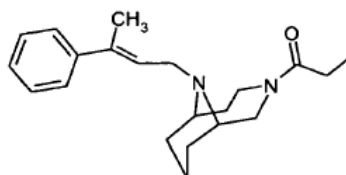
25



(XXVII)

30

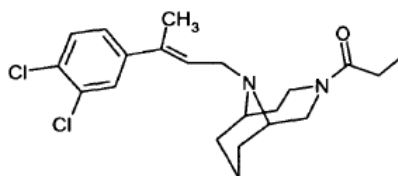
35



(XXVIII)

40

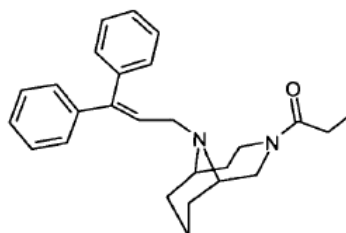
45



(XXIX)

50

55

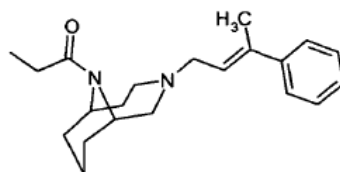


(XXX)

60

65

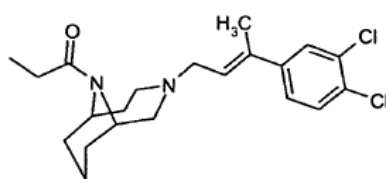
5



(XXXI)

10

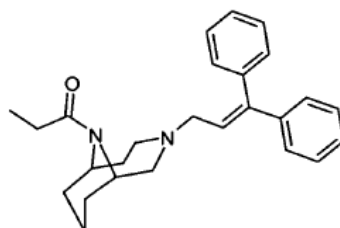
15



(XXXII)

20

25

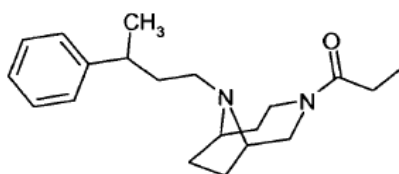


(XXXIII)

30

35

40

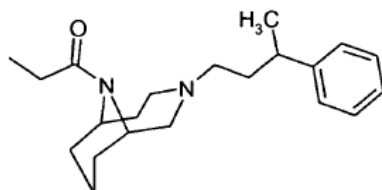


(XXXIV)

45

50

55

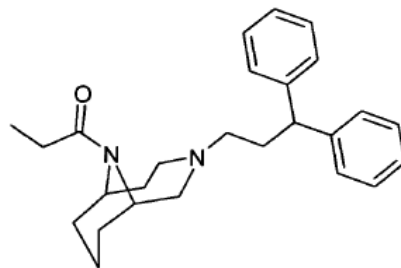


(XXXV)

60

65

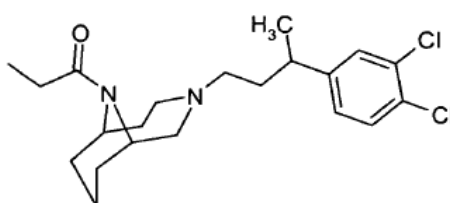
5



(XXXVI)

15

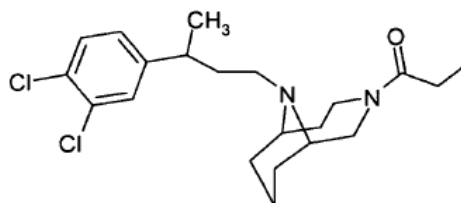
20



(XXXVII)

25

30

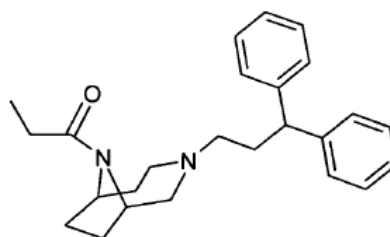


(XXXVIII)

35

40

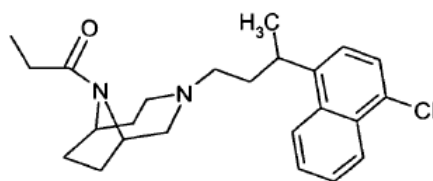
45



(XXXIX)

50

55

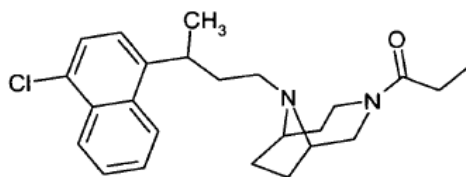


(XXXX)

60

65

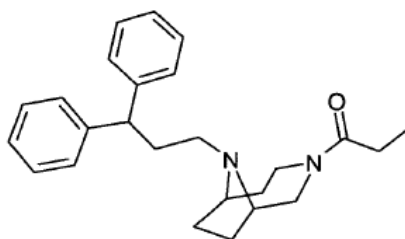
5



10

(XXXXI)

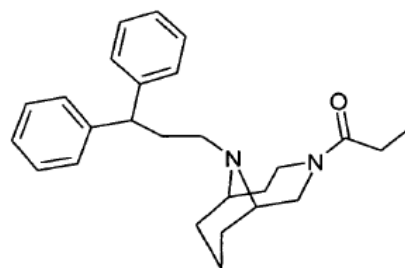
15



20

(XXXXII)

25

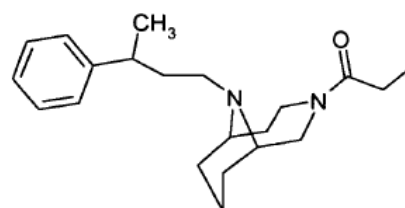


30

35

(XXXXIII)

40

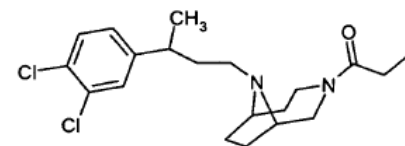


45

50

(XXXXIV)

55

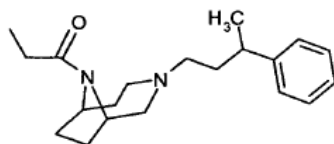


60

(XXXXV)

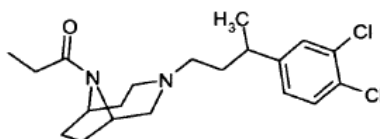
65

5



(XXXXVI)

10



(XXXXVII)

15

20

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los varios isómeros (isómeros cis y trans), isómeros ópticos, cuando se encuentren presentes uno o más centros quirales, en los compuestos) y las correspondientes mezclas de los compuestos de la fórmula (I), son adicionalmente un objeto de la presente invención. El significado de los términos hidrato y solvato, tal y como se conoce bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. De una forma particular, mediante hidrato, se pretende dar a entender el compuesto que contiene una o más moléculas de agua de hidratación, generalmente, de 1 a 10 moléculas de agua. Mediante solvato, se pretende dar a entender el hecho de que, el compuesto, contiene una o más moléculas de disolvente, diferentes del agua, de una forma preferible, de 1 a 10 moléculas de agua.

25

30

Mediante sales farmacéuticamente aceptables, se pretende dar a entender las sales obtenidas procediendo a tratar los compuestos de la fórmula (I), con ácidos orgánicos o inorgánicos, que sean aceptables, desde el punto de vista farmacéutico. Así, por ejemplo, pueden mencionarse los clorhidratos o hidrocioruros, los sulfatos, los fumaratos, los oxalatos, los citratos, los hidrógenosulfatos, los succinatos, los paratoluenosulfonatos. Véase, a dicho efecto, el volumen "Remington, The Science and Practice of Pharmacy", vol. II, 1995, página 1457.

35

Los metabolitos derivados de la administración, en un individuo y en un animal, de los compuestos de la fórmula (I), son un objeto adicional de la presente invención.

40

Se ha encontrado, de una forma sorprendente e inesperada, por parte del solicitante, el hecho de que, los compuestos de la fórmula (I) de presente invención, tienen una o más de las siguientes actividades, en ambos, in vitro y / o in vivo, hacia los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o las subclases receptoriales de éstos, tales como los receptores μ_1 , μ_2 , μ_3 , actividades éstas consistentes en la actividad agonista, o actividad antagonista, o parcialmente agonista, o parcialmente antagonista, o inversamente agonista, o inversamente antagonista, o agonista parcialmente inversa, o antagonista parcialmente inversa. De una forma particular, cuando los compuestos de la fórmula (I), muestran actividad agonista hacia uno o más receptores del sistema opioidérgico, éstos pueden utilizarse en el tratamiento del dolor.

45

50

Es un objeto adicional de la presente invención, un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I):

El procedimiento – véase el esquema 1 – comprende las siguientes etapas:

55

a) la reacción de un aldehído de la fórmula 2, con una amina de la fórmula 1, en donde, R_g , tiene el significado de metilo o bencilo, y el ácido 1,3-acetondicarboxílico de la fórmula 3, y la obtención de una cetona bicíclica de la fórmula 4,

b) el tratamiento de la cetona de la fórmula 4, con ácidos inorgánicos, en presencia de una azida, o un derivado de ésta, y la obtención de una aminolactama de la fórmula 5,

c) reducción de la aminolactama de la fórmula 5, para obtener la amina diazabicyclica de la fórmula 6,

60

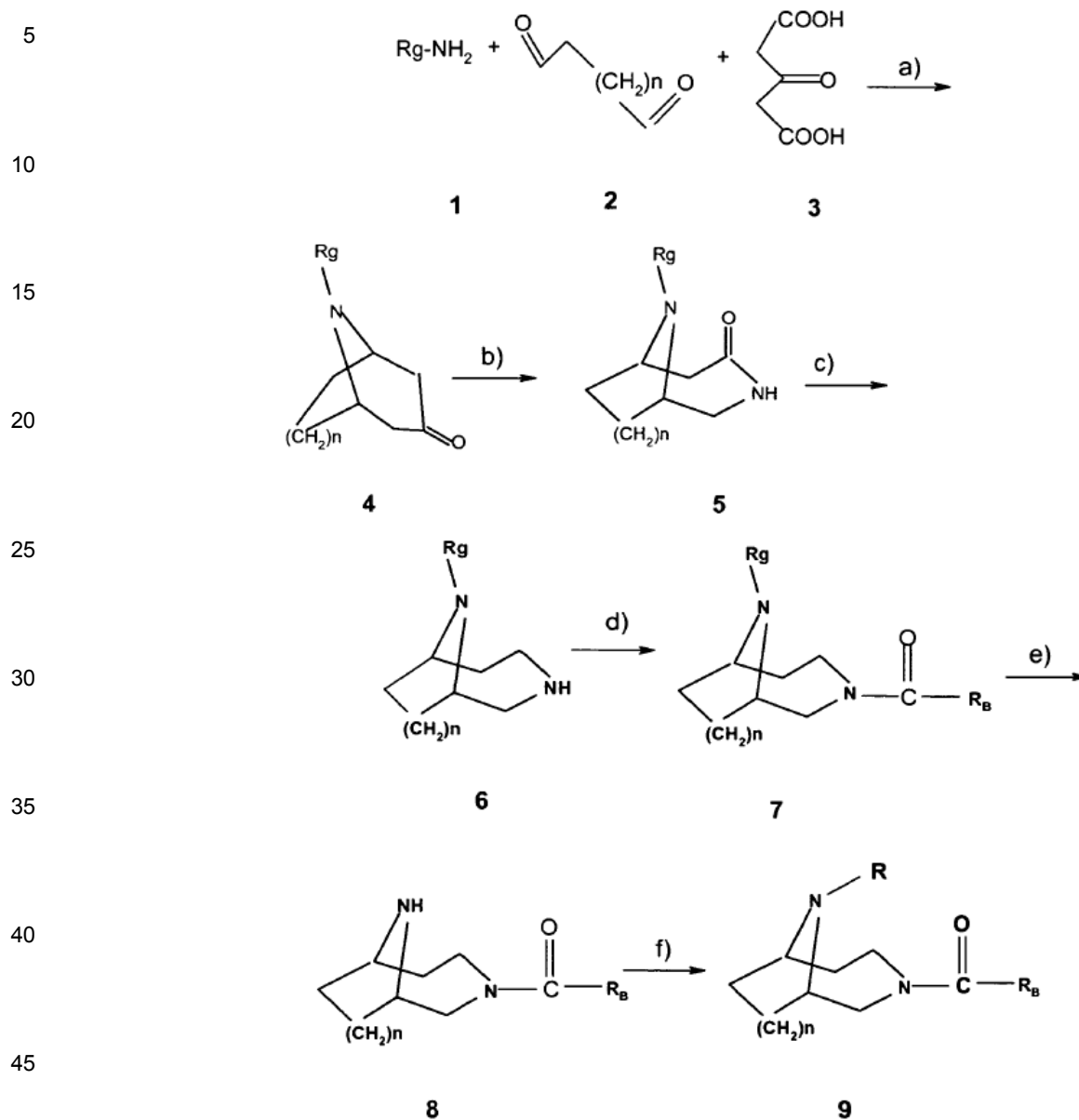
d) acilación de la amina diazabicyclica de la fórmula 6, con un anhídrido de alquilo, o un cloruro de acilo, en donde, en el anhídrido o el cloruro de acilo, la cadena de alquilo, es R_B , tal y como se ésta se ha definido anteriormente, arriba, en la fórmula (I), obteniendo la amida de la fórmula 7, en donde, el sustituyente acilo $-C(O)-R_B$, tiene el significado de R_1 en la fórmula (I),

e) la hidrogenación de la amida de la fórmula 7, mediante la obtención de un compuesto amídico de la fórmula 8,

65

f) sustitución del hidrógeno presente en el nitrógeno amínico del compuesto de la fórmula 8, con el sustituyente R,

tal y como se define en la fórmula (I), y obtención del compuesto de la fórmula 9.



50 La reacción de la etapa a), puede llevarse a cabo en una solución acuosa, en presencia de acetato sódico, procediendo a operar a una temperatura de aproximadamente 0°C. La mezcla obtenida, se deja en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de por lo menos una hora y, a continuación, ésta se calienta, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 3 – 7 horas. El pH, se lleva a valores comprendidos dentro de unos márgenes situados entre 4 y 5. El compuesto 4, se extrae, a continuación, de la fase acuosa, con un disolvente orgánico, como por ejemplo, diclorometano y, a continuación, éste se recupera, mediante la evaporación del disolvente.

La etapa a), puede evitarse, cuando las cetonas de la fórmula 4, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado.

60 En la etapa b), los ácidos orgánicos que se utilizan, de una forma preferible, concentrados, son, por ejemplo, el ácido sulfúrico. Adicionalmente, además, la azida, puede utilizarse en forma de un derivado de ésta, como por ejemplo NaN₃. De una forma general, se procede a operar a temperaturas inferiores a las correspondientes a un valor de 40°C, operándose, de una forma preferible, a una temperatura de 35°C.

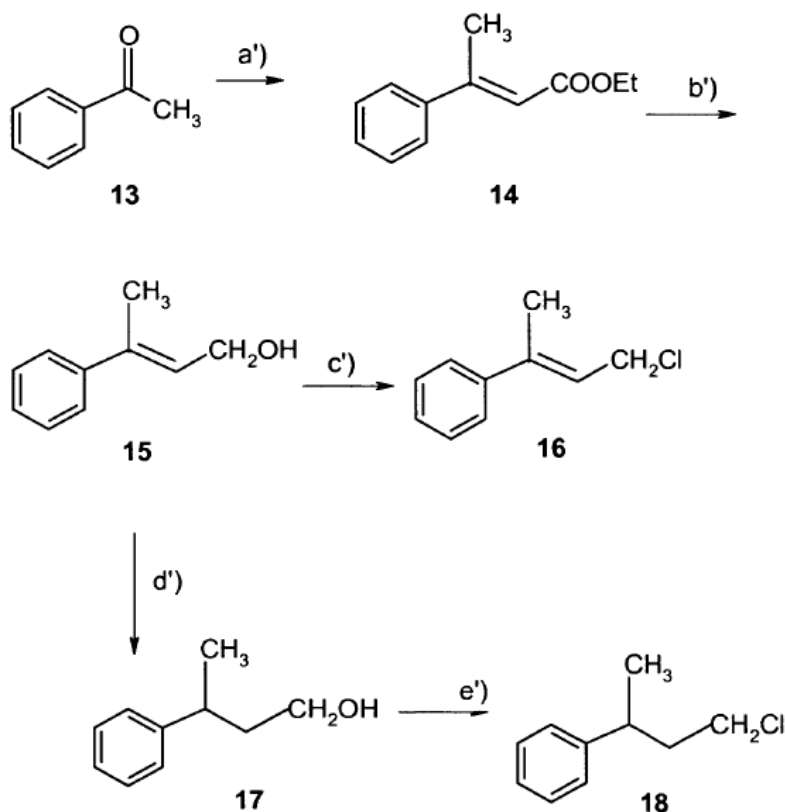
65

En la etapa c), la reducción de la aminolactama 5, se lleva a cabo, de una forma preferible, con hidruros metálicos, en un disolvente orgánico, inerte, en una atmósfera inerte. Como hidruro metálico, puede utilizarse, por ejemplo, LiAlH_4 , pudiendo ser, el disolvente inorgánico, por ejemplo, el tetrahidrofurano (THF). De una forma general, se opera a una temperatura de aproximadamente 0°C , en una atmósfera inerte, utilizando, por ejemplo, argón.

En la etapa d), la reacción de acilación de la amina diazabiccíclica, se lleva a cabo, de una forma preferible, en presencia de un aceptor de protones, tal como una amina terciaria.

En la etapa e) de la hidrogenación de la amida de la fórmula 7, ésta puede llevarse a cabo, mediante la utilización de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo y metal de zinc, en ácido acético, o mediante hidrogenación catalítica con Pd/C.

La etapa f), puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la reacción del nitrógeno amínico del compuesto de la fórmula 8, con un compuesto de la fórmula R-X, en donde, X, es un grupo saliente, seleccionado, de una forma preferible, de entre halógeno, mesilo ó tosilo. En lugar de la utilización de un compuesto de la fórmula R-X, puede utilizarse un aldehído que tenga la fórmula $\text{R}_T\text{-C(O)H}$. El sustituyente $\text{R}_T\text{-C(O)H}_2$, el cual se forma en la reacción mediante la utilización de un aldehído corresponde al grupo R de la fórmula (I). Las condiciones de reacción, son aquella conocidas en el arte especializado de la técnica. Los reactivos R-X, se encuentran generalmente disponibles en el mercado, o éstos pueden obtenerse mediante esquemas de síntesis tales y como los que se reportan abajo, a continuación.



Esquema 1'

En concordancia con el esquema 1', los cloruros de la fórmula 16 y 18, se obtienen mediante las siguientes etapas:

a') se procede a hacer reaccionar 1,5 equivalentes de acetato de trietil-fosonio, en tolueno, a la temperatura ambiente, con 1,5 equivalentes de hidruro sódico, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Un equivalente de la cetona de la fórmula 13, disuelta en tolueno, se añade, mediante procedimiento de goteo, a la mezcla obtenida. La mezcla obtenida, se hace reaccionar, a la temperatura ambiente, en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de dos – tres días, obteniendo el derivado de éster del ácido acrílico de la fórmula 14,

b') el éster del derivado de ácido acrílico de la fórmula 14, se reduce al correspondiente alcohol de la fórmula 15, de una forma preferible, mediante la utilización de hidruros metálicos, como por ejemplo, el LiAlH_4 .

c') se procede a hidrogenar el alcohol de la fórmula 15, de una forma preferible, mediante el tratamiento con ácido

clorhídrico concentrado, obteniendo el correspondiente cloruro de la fórmula 16,

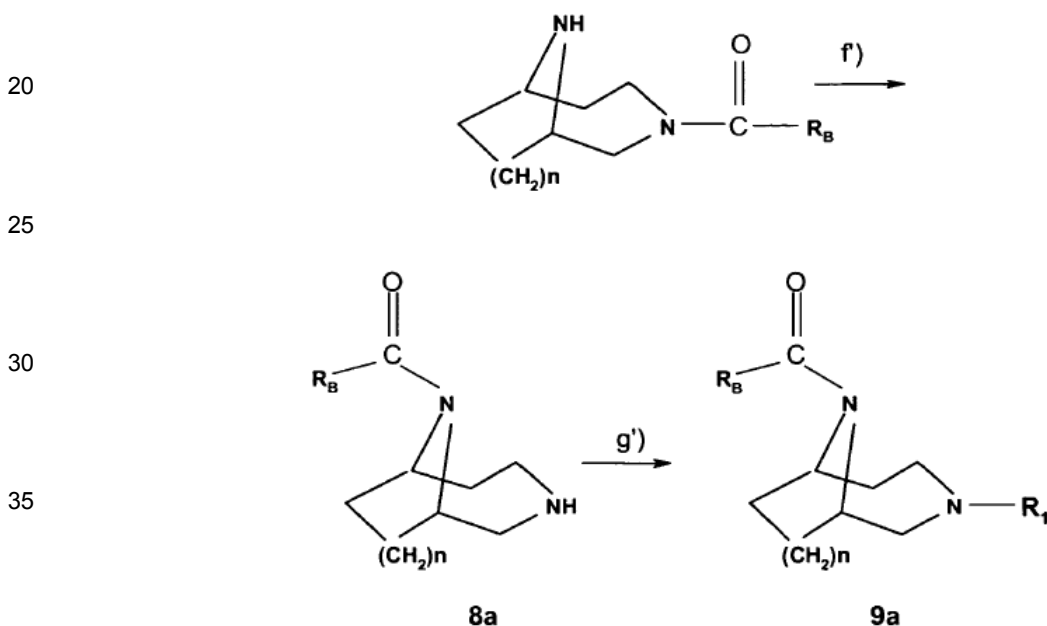
d') de una forma alternativa a la de la etapa c', el alcohol de la fórmula 15, puede transformarse en el correspondiente alcohol de la fórmula 17, que tiene un cadena alifática saturada, como por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica con Pd/C,

5 e') el alcohol de la fórmula 17, se trata con HCl concentrado, obteniendo el cloruro de la fórmula 18.

Correspondientemente en concordancia con un procedimiento alternativo para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), en lugar de someter el compuesto 8 del esquema 1 a la etapa f), éste se somete a las etapas f') y g') – véase el esquema 2:

10 f') obtención de los compuestos diazabíclicos de la fórmula 8a, en donde, el sustituyente acilo $-C(O)-R_B$ del nitrógeno amídico, tiene el significado de R, en la fórmula (I), mediante el sometimiento de los compuestos amídicos de la fórmula 8, a una nuevo tratamiento de térmico de adaptación,

15 g') obtención de los compuestos de la fórmula 9a, mediante la sustitución del hidrógeno presente en el nitrógeno aminico del compuesto de la fórmula 8a, con el sustituyente R_1 , se la forma que se define en la fórmula (I).



Esquema 2

45 En la etapa f'), la transposición térmica, se lleva a cabo a unas temperaturas correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 100°C y 200°C, de una forma preferible, entre 120°C y 150°C. El tiempo de reacción, de una forma general, se encuentra comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 60 minutos y los 180 minutos.

50 La etapa g'), se lleva a cabo mediante la utilización de un compuesto de la fórmula R_1-X , en donde, X, es un grupo saliente, seleccionado, de una forma preferible, entre halógeno, mesilo o tosilo. En lugar del compuesto de la fórmula R_1-X , puede utilizarse un aldehído de la fórmula $R_W-C(O)H$. En este caso, el sustituyente R_W-CH_2- que se forma, corresponde al grupo R_1 de la fórmula (I). Las condiciones de reacción de esta etapa, son aquéllas que se conocen en arte anterior de la técnica. Los compuestos R_1-X , se encuentran generalmente comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden prepararse, en concordancia con esquemas de síntesis correspondientes a arte anterior de la técnica. Véase, por ejemplo, el esquema 1'.

55 En concordancia con una forma alternativa de presentación del procedimiento descrito para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), en lugar de las etapas d)-f) del esquema 1, pueden utilizarse las etapas g) a k), en concordancia con el esquema 3) que se reporta abajo, a continuación:

60 g) protección del átomo de nitrógeno, en la posición 3 de la amina diazabíclica de la fórmula 6, obteniendo el compuesto de la fórmula 10,

h) hidrogenación del compuesto de la fórmula 10, obteniendo el compuesto de aminocarbamato diazabíclico de la fórmula 11,

65 i) acilación de la amina diazabíclica de la fórmula 11, con un anhídrido de alquilo, ó un cloruro de acilo, en donde, en ambos compuestos, el grupo alquilo, es R_B , de la forma que ésta se define en la formula (I), y la obtención de la

amida de la fórmula 12, en donde, el sustituyente acilo $-C(O)-R_B$, del nitrógeno amídico, tiene el significado de R, en la fórmula (I),

j) desprotección del grupo amina, obteniendo el compuesto de la fórmula 8a),

k) obtención del compuesto 9a, mediante la realización de la reacción descrita en g').

5

10

15

20

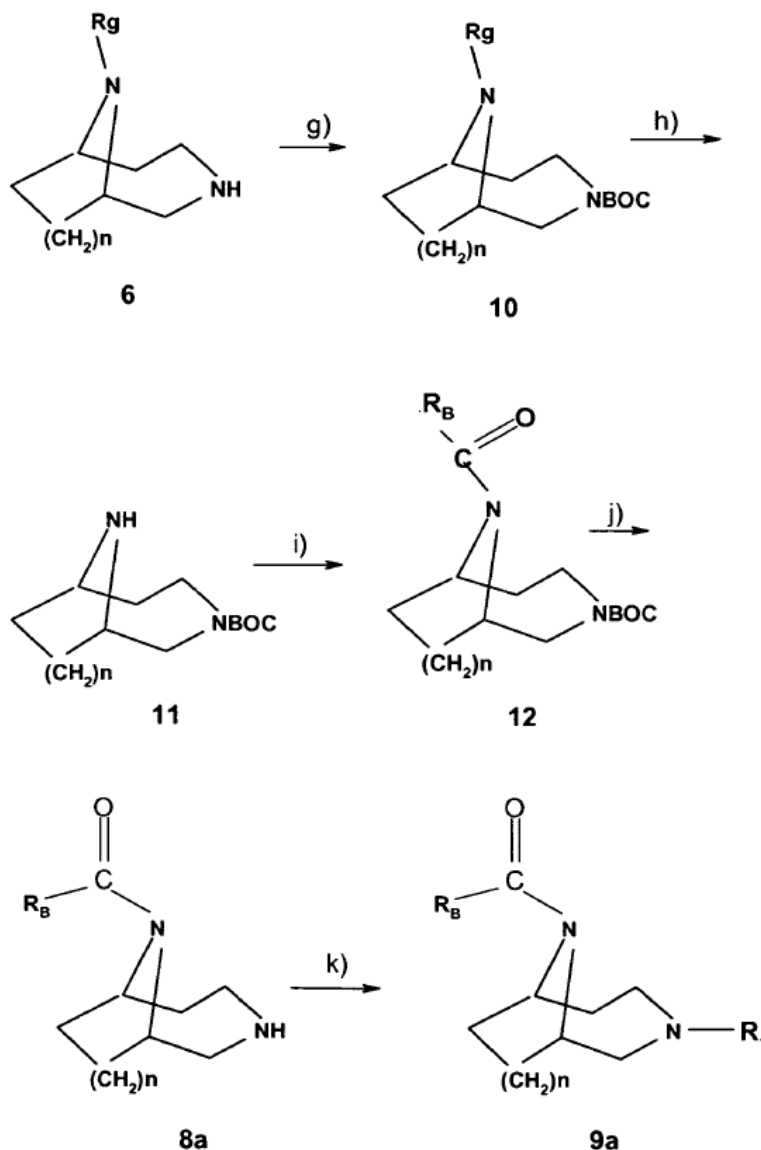
25

30

35

40

45



50

En la etapa g) la protección del átomo de nitrógeno, se lleva a cabo con bicarbonato de di-tert.-butilo ((BOC)₂O)), en un disolvente inerte.

55

En la etapa h), la reacción de hidrogenación, se lleva a cabo con un catalizador de Pd/C.

En la etapa j), la desprotección, se lleva a cabo mediante un tratamiento, con ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte. Éste se utiliza, de una forma particular, cuando la amina se ha desprotegido con BOC.

60

La presente invención, se refiere, de una forma adicional, a los compuestos de la fórmula (I), para la preparación de composiciones farmacéuticas, para su uso en la terapia y la profilaxis, en mamíferos y en seres humanos, de enfermedades y trastornos, en donde se encuentran involucrados los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ y / o sus subclases receptoriales.

65

Son un objeto de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I).

En las composiciones farmacéuticas, los compuestos de la fórmula (I) se encuentran contenidos, en una cantidad tal que, el principio activo, se encuentre en la cantidad requerida para la aplicación específica.

5 En las composiciones farmacéuticas, el compuesto de la fórmula (I), puede encontrarse presente, como tale, o en forma de sales o solvatos, o también como isómero, como por ejemplo, isómero cis o trans, o isómero óptico, cuando éste contenga uno o más centros quirales.

10 Los aditivos contenidos en las composiciones farmacéuticas, son excipientes, materias colorantes, conservantes, aromas, etc., cuyo uso, se conoce, ya, en el sector farmacéutico. Las cantidades utilizadas de estos varios aditivos y excipientes, son aquéllas conocidas por las aplicaciones específicas.

La administración de las composiciones farmacéuticas, puede realizarse por ruta oral, subcutánea, sublingual, intramuscular, tópica, transdérmica, rectal, oftálmica, intranasal, vaginal, intraperitoneal.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, comprenden, por ejemplo, dispersiones, soluciones, emulsiones, materias en polvo, cápsulas, aerosoles, supositorios, tabletas, jarabes, elixires, cremas, hueles, ungüentos, parches (emplastes), etc. Véanse, por ejemplo, aquéllas que se describen en el documento de solicitud de patente internacional WO 2004 / 011,468. Las composiciones farmacéuticas, pueden obtenerse en concordancia con procedimientos correspondientes al arte farmacéutico. Así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas,
20 pueden obtenerse en concordancia con los procedimientos que se mencionan en el documento de patente estadounidense USP 6,028,084.

25 Las composiciones farmacéuticas, pueden también prepararse mediante la utilización de los procedimientos y de los aditivos mencionados en el documento de patente estadounidense US 2003 / 0 003 145. En estas formulaciones, pueden utilizarse el alquilsulfato de sodio u otros tensioactivos usualmente utilizados en el sector farmacéutico.

30 Así, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas susceptibles de poderse utilizar para la administración oral de los compuestos de la fórmula (I), sus isómeros, o los correspondientes hidratos o solvatos, o sales, farmacéuticamente aceptables, se encuentran formadas por: un porcentaje del 0,5 – 20%, en peso, de un compuesto de la fórmula (I), que comprende la totalidad de los varios isómeros y las correspondientes mezclas de, bien ya sea de un hidrato o solvato o sal farmacéuticamente aceptable; un porcentaje del 0,05 – 0,5%, en peso, de uno o más tensioactivos, de una forma preferible, alquilsulfato de sodio; un porcentaje del 2,5 – 10%, en peso, de un agente disgregante, tal como la celulosa, la carboximetilcelulosa, u otros derivados de la celulosa.

35 Las formulaciones farmacéuticas susceptibles de poderse utilizar, para ambas, la administración oral y la administración intramuscular, puede incluir a los compuesto de la fórmula (II), sus isómeros, sus sales, incluyendo a los hidratos, los solvatos y la hidroximetilpropilcelulosa. De una forma particular, éstos pueden incluir un porcentaje del 0,1 al 20% de los compuestos de la fórmula (I), y un porcentaje del 0,5 al 10% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
40

45 Las formulaciones farmacéuticas específicas, para la administración oral, en forma de cápsulas o tabletas, además de los compuestos de la fórmula (I) e hidroxipropilmetilcelulosa, pueden incluir otros excipientes, tales como la lactosa monohidratada, el estearato magnésico, la celulosa microcristalina, el óxido de titanio. En estas preparaciones, la HPMC, puede encontrarse presente, en el núcleo de las cápsulas o tabletas, y / o en la envoltura de las tabletas, si ésta se encuentra presente.

50 Otras formulaciones adicionales de los compuestos de la fórmula (I), incluyen a las emulsiones de aceite en agua, en donde, el principio activo, como tal, o solubilizado en la fase orgánica, se encuentra disperso en una fase acuosa, mediante la utilización de uno o más compuestos anfífilicos. Éstas últimas son, por ejemplo, los tensioactivos, los polímeros solubles en aceite o en agua, capaces de formar estructuras organizadas tales como las consistentes en agregados, micelas, cristales líquidos y vesículas, en el líquido en donde éstos se encuentran solubilizados. Las emulsiones, pueden prepararse, por ejemplo, por mediación de turboemulsionantes u homogeneizantes. Las citadas emulsiones, de una forma general, contienen (en % en peso):

- 55 - un porcentaje del 0,005 al 20%, de compuestos de la fórmula (I)
 - un porcentaje del 0 al 50%, de uno o más aceites
 - un porcentaje del 0,01 al 50%, de uno o más compuestos alifáticos
 - un porcentaje del 0 al 50%, de uno o más compuestos anfífilicos
 - agua o una solución acuosa, salina, opcionalmente tamponada, como complemento hasta un porcentaje del 100%.
60

65 Otras formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I), son aquéllos formadas por micropartículas y / o nanopartículas de lípidos o de polímeros farmacéuticamente aceptables, en donde, los compuestos de la fórmula (I), presentes en unas concentraciones correspondientes a un porcentaje situado entre un 0,1 y un 60%, en peso, con respecto al lípido o al polímero, se incorporan en el interior y / o en la superficie de las partículas.

En el caso de partículas lipídicas, pueden mencionarse, por ejemplo, aquéllas basadas en ácidos grasos o ésteres de éstos, que tienen un punto de fusión mayor de 40°C, de una forma preferible, mayor de 50°C. Pueden mencionarse, por ejemplo, los triglicéridos de ácidos grasos, tales como la tripalmitina y la lanolina. Las partículas, pueden también elaborarse a base de mezclas entre ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, que tengan un punto de fusión mayor de 40°C, y un aceite líquido, a la temperatura ambiente (20 – 25°C), tal como por ejemplo, triglicéridos de cadena media, como los aceites vegetales, Miglyol® 812 y Miglyol® 810, comercializados por parte de la firma Sasol. De una forma alternativa, estas partículas, pueden encontrarse formadas sobre una capa de superficie (recubrimiento superficial) de lecitina de soja, que incluye un núcleo lipídico, líquido, formado, por ejemplo, de triglicéridos de cadena meda, tales como los consistentes en los aceites vegetales Miglyol® 812 y Miglyol® 810.

En el caso de partículas poliméricas, pueden mencionarse aquéllas que se encuentran formadas por: polímeros naturales, tales como las proteínas, como la albúmina, como los polisacáridos, como el citosán y el dextrano, los polímeros sintéticos, tales los poliorganofosfacenos, los polianhídridos, las poliamidas, los poliortoésteres y los poli(cianoacrilatos de alquilo), los poliésteres, tales como el polilactato (PLA) y los copolímeros de polilactato / - poliglicolato (PLA/PLGA), siendo el último grupo, el que se prefiere.

Las partículas que contienen los compuestos de la fórmula (I), pueden encontrarse opcionalmente modificados, en su superficie, para hacer el paso más fácil, a través de las barreras fisiológicas, tales como, por ejemplo, la barrera hematoencefálica, y / o para incrementar el tiempo de residencia (permanencia) en circulación de los compuestos de la fórmula (I). La modificación de la superficie de partícula, puede llevarse a cabo, mediante ambos, una adsorción químico-física de uno o más modificantes de la superficie, y mediante funcionalización del polímero, con uno o más modificantes específicos. En este último caso, los modificantes, se encuentran enlazados mediante enlaces covalentes, a las partículas. Véase, a dicho efecto, E. Garcia et Al., "Colloidal carriers and blood-brain barrier (BBB) translocation: A way to deliver drugs to the brain", - Portadores coloidales y traslocación de barreras de sangre, en el cerebro (BBB): Una forma de suministrar fármacos al cerebro -, Int. J. of Pharmaceutics 298 (2005), 274-292.

De entre los modificantes, pueden mencionarse, por ejemplo:

los compuestos que incluyen a la cadenas polietilénicas ó pegiladas (cadenas a base de PEG), tales como Tween 80, véase, por ejemplo J. Kreuter, "Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs", - Sistemas de nanopartículas para el suministro de fármacos al cerebro -, Advanced Drug Delivery Reviews, 47, 2001, 65-81, M.T. Peracchia et al., "Synthesis of a Novel Poly(MePEG cyanoacrylate-co-alkyl cyanoacrylate) amphiphilic copolymer for nanoparticle technology", - Síntesis de nuevos copolímeros anfífilicos de poli(cianoacrilato de MePEG-co-cianoacrilato de alquilo) para la tecnología de las nanopartículas -, Macromolecules, 30, 1997, 846-851, las proteínas, tales como, por ejemplo, las proteínas plasmáticas, pudiéndose mencionar, por ejemplo, las apolipoproteínas, véase, a dicho efecto, el documento de patente estadounidense US 2004/0131692, anticuerpos, compuestos que se reconocen por parte de receptores específicos, expresados al nivel de las barreras psicológicas, tales como los compuestos de péptidos, proteínas, síntesis de compuestos naturales que tienen una estructura diferente con respecto a la del péptido. Véase, por ejemplo, L. Costantino et al., "Peptide-derivatized biodegradable nanoparticles able to cross the blood-brain barrier", - Nanopartículas biodegradables derivadas de péptidos, capaces de cruzar la barrera de sangre del cerebro, - Journal of Controlled Release, 108, 2005, 84-96, B. Stella et al., "Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting", - Diseño de nanopartículas conjugadas con ácido fólico para objetivar fármacos como diana"-, J. of Pharmaceutical Sciences 89 11, Nov. 2000 1452-1464.

Los modificantes de la superficie de partícula, pueden enlazarse directamente sobre la estructura principal del polímero, tal y como es el caso, por ejemplo, de las cadenas de PEG de las partículas de poli(cianoacrilato de MePEG-co-cianoacrilato de alquilo), descritas en M.T. Peracchia et al., "Synthesis of a Novel Poly(MePEG cyanoacrylate-co-alkyl cyanoacrylate) amphiphilic copolymer for nanoparticle technology", - Síntesis de un nuevo copolímero anfífilico de poli(cianoacrilato de MePEG-co-cianoacrilato de alquilo) para la tecnología de las nanopartículas -, Macromolecules, 30, 1997, 846-851.

Los modificantes de la superficie de las partículas, pueden también encontrarse enlazados de una forma covalente, al polímero, mediante eslabones (de enlace) que tiene una estructura principal que comprende cadenas de alquilo insaturadas, cadenas de PEG, lineales o ramificadas, y / aromáticas y / o de polioxietileno. De una forma preferida, el eslabón, está formado por cadenas de polioxietileno. Los enlaces modificados eslabón-polímero y eslabón-superficie, pueden ser ambos enlaces o eslabones directos (C-C), eslabones formados a base de grupos funcionales, tales como los consistentes en grupos éter, amida, éster, uretano, péptido, urea.

Los compuestos anfífilicos anteriormente mencionados, arriba, se seleccionan de entre las siguientes clases:

- tensioactivos seleccionados de entre tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos, los cuales, opcionalmente, contienen átomos de flúor,
- polímeros que forman estructuras organizadas, tales como las consistentes en agregados, micelas, cristales

Líquidos, vesículas, en el líquido en donde éstos están solubilizados.

Los tensioactivos preferidos, son los tensioactivos no iónicos y los tensioactivos aniónicos. Entre los tensioactivos no iónicos, los que se prefieren más, son aquéllos que contienen cadenas de polioxialquileno, de una forma preferible, cadena de polioxietileno. Pueden mencionarse, por ejemplo, los siguientes:

5
 10
 15
 20

aceite de ricino polioxilo 35, conocido, comercialmente, con el nombre de Cremophor® EL (de la firma BASF), el cual se produce mediante la etoxilación del aceite de ricino,
 aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, el cual se conoce, por ejemplo, con el nombre comercial de Cremophor® RH40 (de la firma BASF), producido mediante la etoxilación de aceite de ricino etoxilado,
 hidroxistearato de poletilenglicol 15, conocido, por ejemplo, con el nombre comercial de Solutol® RH40 (de la firma BASF), producido mediante la reacción de 15 mol de óxido de etileno con 1 mol del ácido 12-hidroxistearico,
 polisorbato de polioxietileno, tal como Tween® 80, Tween® 20, Tween® 60, Tween® 85,
 ésteres de sorbitán de ácidos grasos, tales como el monolaurato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, comercializado, por ejemplo, con el nombre de Span® 20 y Span® 60, respectivamente,
 vitamina E/TPGS: succinato de tocoferilpropilenglicol 1000,
 ésteres de polioxietileno de ácidos grasos, tales como los de las series Brij®, quali Brij® 35, Brij® 76, Brij® 98, estearatos de aciloxi-PEG12, véase, a dicho efecto, por ejemplo, C.E. McNamee et al. en "Physicochemical Characterization of PEG 1500-12-acyloxy-stearate micelles and liquid crystalline phases", - Caracterización físico-química de micelas y fases cristalinas de estearatos de 12-aciloxi de PEG 1500, - Langmuir, 2005, 21, 8146-8154, pudiéndose citar, entre los éteres de polioxietileno, por ejemplo, los siguientes:

25

mono-12-capriloiloxiesterato de PEG 1500 (PEG 1500-C₁₈-C₈)
 mono-12-caproiloxiesterato de PEG 1500 (PEG 1500-C₁₈-C₁₀)
 mono-12-lauroiloxiesterato de PEG 1500 (PEG 1500-C₁₈-C₁₂)
 mono-12-miristoiloxiesterato de PEG 1500 (PEG 1500-C₁₈-C₁₄)
 mono-12-palmitoiloxiesterato de PEG 1500 (PEG 1500-C₁₈-C₁₆)

Entre los tensioactivos aniónicos, pueden por ejemplo mencionarse los siguientes:

30

lecitina de soja, la cual se conoce, por ejemplo, con el nombre comercial de Epikuron®, el sulfosuccinato de etilhexilo (AOT), el taurocolato sódico.

Entre los tensioactivos catiónicos, pueden mencionarse, por ejemplo, el bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) y el di(bromuro de dodecilamonio) (DDAB).

35
 40

Los polímeros que pueden utilizarse como compuestos anfífilos, deben ser solubles en la fase acuosa y / o en la fase de aceite. Mediante "soluble", se pretende dar a entender el hecho de que, los polímeros, deben alcanzar, en la fase en la cual éstos son solubles, unas concentraciones que sean por lo menos iguales a aquéllas que permiten la formación de estructuras organizadas como agregados, micelas, cristales líquidos, vesículas. La presencia de las estructuras organizadas anteriormente mencionadas, arriba, deben valorarse mediante técnicas específicas de la química-física de los sistemas dispersados, tales como, por ejemplo, las consistentes en dispersión de luz láser (LLS), dispersión de neutrones, microscopía.

45

Los polímeros, pueden utilizarse, también, en combinación con los tensioactivos anteriormente mencionados, arriba. En este caso, también, la concentración del polímero solubilizado en la fase líquida utilizada, debe ser tal, que conduzca a la formación de las estructuras organizadas anteriormente mencionadas, arriba.

50
 55

Los polímeros, pueden ser, por ejemplo, la polivinilpirrolidona y copolímeros de vinilpirrolidona / acetato de vinilo, comercializados, por ejemplo, con el nombre comercial de Kollidon®, como los Kollidon® 12PF y Kollidon® 17PF (de la firma BASF), y los copolímeros de bloque que contienen cadenas de polioxialquileno, conteniendo éstas, de una forma más preferible, cadenas de polioxietileno (PEO), tales como, por ejemplo, los copolímeros de bloque de PEO con cadenas de polioxipropileno (PPO), caracterizados por estructuras del tipo PEO-PPO-PEO, las cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, por ejemplo, con las marcas comerciales de Pluronic® ó Poloxamer® ó Lutrol®, como Lutrol® F68 y Lutrol® F127, comercializándose éstas por parte de la firma Basf.

Los aceites susceptibles de poderse utilizar, para preparar emulsiones, o como lípidos, en las partículas, se seleccionan de entre las siguientes clases de compuestos farmacéuticamente aceptables:

60

- ésteres de ácidos C₄-C₃₂, que contengan, opcionalmente, una o más insaturaciones del tipo etileno,
- ésteres de ácidos C₄-C₃₂, que contengan, opcionalmente, una o más insaturaciones etilénicas, que se utilizan cuando, la composición final, tiene un valor pH tal que, éste, no transforma el ácido en la correspondiente sal.

Los ésteres de los ácidos, se obtienen, de una forma preferible, mediante la esterificación del correspondiente ácido con un alcohol que tenga una cadena alifática, de una forma preferible, C₁-C₅, o que tengan una cadena de

polioxietileno, o con glicerina. En este caso, pueden obtenerse, respectivamente, di- ó tri-glicéridos.

Pueden mencionarse, por ejemplo, los siguientes:

- 5 oleoilmacrogl-6 glicérido (glicérido poliglicosilado insaturado), comercializado, por ejemplo, con el nombre comercial de Labrafil® 1944 CS (de la firma Gattefossé),
 caprilato caprato de propilenglicol, conocido, por ejemplo, con el nombre comercial de Labrafac® PG (de la firma Gattefossé),
 monoéster de propilenglicol del ácido caprílico, comercializado, por ejemplo, con nombre comercial de Capmul® PG-
 10 8 (de la firma Abitec),
 oleato de glicerol (como, por ejemplo, Peceol® (de la firma Gattefossé)),
 monoglicéridos y diglicéridos de cadena media, como por ejemplo, glicéridos del ácido cáprico y del ácido caprílico (como, por ejemplo, Capmul® MCM (de la firma Abitec), Imwitor® 308 (de la firma Sasol)),
 poli(oleato de glicerol)(como, por ejemplo, Pluro® oleic (de la firma Gattefossé)),
 15 triglicéridos del ácido cáprico / caprílico (como, por ejemplo, Miglyol® 812 y Miglyol® 810 (Sasol), Labrafac® CC CS (de la firma Gattefossé)),
 butirato de etilo, caprilato de etilo, oleato de etilo,
 tripalmitina, comercializado, por ejemplo, con la marca comercial de DYNASAN® 116, por parte de la firma Sasol.

- 20 Pueden también utilizarse los aceites vegetales de pureza farmacéutica, que contienen uno o más de los ésteres anteriormente mencionados, arriba. A dicho efecto, puede mencionarse, a título de ejemplo, el aceite de soja.

Como ácido graso, puede mencionarse el ácido esteárico.

- 25 Como aditivos para emulsiones, pueden utilizarse uno o más compuestos, seleccionados de entre las siguientes clases:

- 30 - modificadores de la polaridad del agua y / o aceite,
 - modificadores de la curvatura de la película de componente S),
 - co-tensioactivos,

Los modificadores de la polaridad del agua y / o aceite, pueden ser, por ejemplo, polietilenglicoles. Pueden mencionarse, por ejemplo, Lutrol® E300 y Lutrol® E400 (de la firma BASF). Pueden también utilizarse los alcoholes alifáticos, como el etanol.

- 35 Los modificadores de la curvatura de la película del componente S) son, por ejemplo, los alcoholes alifáticos, de una forma preferible, C₂-C₅.

- 40 Los co-tensioactivos, pueden ser, por ejemplo, compuestos tensioactivos, tal y como éstos se definen anteriormente, arriba, ó alcoholes alifáticos, de una forma preferible, los que tienen una cadena con por lo menos 5 átomos de carbono. Pueden mencionarse, a dicho efecto, por ejemplo:

- 45 monolaurato de propilenglicol, conocidos con el nombre comercial de Capmul® PG12 (de la firma Gattefossé) ó lauroglycol® 90 (de la firma Gattefossé),
 capriloilcaproil macrogl-8 glicérido (glicérido etilglicosilado, saturado) comercializado, por ejemplo, con los nombres comerciales de Labrasol®, Gelucire 44-14 (de la firma Gattefossé).
 éter monoetilico de dietilenglicol, conocido, por ejemplo, con el nombre comercial de Transcutol® (Gattefossé).

- 50 Los compuestos de la fórmula (I), que comprenden los varios isómeros y mezclas relacionadas y los correspondientes hidratos o solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, tienen una alta afinidad, in vitro, para los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o la totalidad de sus subclases receptoriales. Véanse los ejemplos. De una forma más específica, los compuestos de la fórmula (I), tienen un valor K_i , para los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , inferior a 0,5 μ M.

- 55 Es un objeto adicional de la presente invención, el uso de los compuestos de la fórmula (I), para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y la terapia, en mamíferos y en seres humanos, de enfermedades y trastornos, en donde se encuentran involucrados los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o sus subclases receptoriales.

- 60 Las enfermedades y trastornos los cuales pueden tratarse con los compuestos de la fórmula (I) y como las composiciones farmacéutica que los contienen, son: el dolor, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor neuropático, el tratamiento de casos de sustancias de abuso (tales como, por ejemplo, el abuso de heroína y de cocaína), el alcoholismo, la constipación o restricción, la diarrea y otros trastornos del tracto gastrointestinal, las náuseas, los vómitos, la dermatitis, la obesidad, y otros trastornos conectados con el apetito, la depresión, la dependencia del tabaco (tabaquismo), las disfunciones sexuales, los shocks (postraciones nerviosas), el trauma

- 65

cerebral, los daños espinales y las patologías y trastornos de los ojos, tales como, por ejemplo, el glaucoma y la hipertensión intraocular, los tumores, tales como, por ejemplo, el cáncer de pecho.

5 El uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para el tratamiento de varias patologías, puede llevarse a cabo, mediante la utilización de procedimientos conocidos empleados para los citados tratamientos.

10 De una forma particular, la administración de las composiciones de la presente invención, deben llevarse a cabo de tal forma que, la cantidad de principio activo, sea efectiva para el tratamiento específico. Las dosificaciones, la rutas o vías de administración, y las posologías, se ajustan en dependencia del tipo de enfermedad, su gravedad, las condiciones físicas y la características del paciente, tales como la edad, el peso, la respuesta a los principios activos, la farmacocinética y la toxicidad del principio activo para el tratamiento específico.

15 La dosificación diaria preferida, es de 0,01 – 1,000 g de compuesto de la fórmula (I) por kg de peso de los mamíferos a ser tratados. En el caso de seres humanos, el rango de dosificación diaria preferida, es de 0,1-800 mg de compuesto por kg / peso, siendo dicho rango, de una forma más preferible, de 1 a 600 mg.

20 Los compuestos de la fórmula (I), que contienen isótopos radioactivos, y las formaciones farmacéuticas de éstos, pueden utilizarse para identificar y marcar los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o la totalidad de sus subclases receptoriales, en mamíferos o en seres humanos.

25 Adicionalmente, además, los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo, peden utilizarse para obtener ligandos. Los ligandos, son detectables mediante procedimientos inmunoquímicos, y se utilizan en la separación, la purificación y la caracterización de los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o las subclases receptoriales de éstos, y en la identificación de los correspondientes sitios activos.

30 Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas que los contienen, muestran una mejor tolerancia con respecto a la morfina. Las composiciones farmacéutica que contienen los compuestos de la fórmula (I), son capaces proporcionar una alta biodisponibilidad de los principios activos, en el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas, arriba.

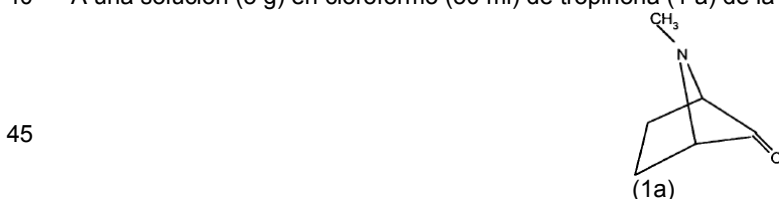
Los ejemplos que se facilitan a continuación, se proporcionan para facilitar un mejor entendimiento de la presente invención, pero éstos no pretenden ser limitativos del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

35 EJEMPLO 1

Síntesis del compuesto 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1] nonan-4-ona

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



50 enfriada a una temperatura de -5°C , se le añaden 11,3 ml de H_2SO_4 concentrado, mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura a un nivel por debajo de los 15°C . Se procede, a continuación, a añadir lentamente NaN_3 (4,67 g), en pequeñas cantidades, a modo de adición en porciones, de tal forma que se eviten temperaturas que excedan de un nivel de 35°C . A continuación, se procede a calentar, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de dos horas. La mezcla obtenida, se vierte en un recipiente que contiene aproximadamente 200 ml de hielo. Se procede, a continuación, a añadir K_2CO_3 , hasta la obtención de un valor pH altamente alcalino.

55 La mezcla, se deja bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, las sales formadas, se filtran y, la mezcla de reacción, se extrae con cloroformo. Las fase orgánica, se anhidrifica sobre sulfato sódico, y, el disolvente, se evapora, para obtener 3,64 g del compuesto 2-metil-3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonan-4-ona (1b), como un sólido cristalino de color blanco.



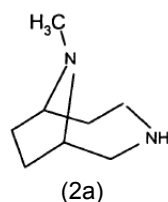
65

Rendimiento productivo: 95%; R_f : 0,26 (CHCl_3 -MeOH 8:2); punto de fusión: 79-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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).

5 EJEMPLO 2

Síntesis del 9-metil-3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonano

A una suspensión de LiAlH_4 (0,61 g) en THF anhidro (30 ml), enfriado a una temperatura de 0°C, y en una atmósfera inerte de argón, se procedió a añadir, por procedimiento de goteo, una solución en THF de la 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-4-ona obtenida en el ejemplo 1 (1,00 g de compuesto en 10 ml de THF). Se procede a calentar la mezcla obtenida, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 48 horas y, a continuación, se procede a enfriarla, a una temperatura de 0°C. A continuación, se procede a añadir agua (3 ml), lentamente, a la mezcla. Después de la adición del agua, la mezcla, se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Se forma un precipitado, el cual, al final, se filtra, bajo la acción del vacío, y se lava con diclorometano. El filtrado obtenido, se evapora, obteniendo un aceite, el cual se disuelve en diclorometano. El filtrado, se evapora, obteniendo un aceite, el cual se disuelve en diclorometano. Se procede, a continuación, a anhidrizar la solución obtenida, sobre sulfato sódico y, el disolvente, se evapora. El residuo final, se destila (en unas condiciones de 45-50°C / 0,1 mm Hg), para proporcionar 0,63 g de 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (2a), como un aceite de incoloro.

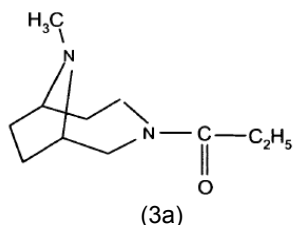


Rendimiento productivo: 69%; R_f : 0,22 (CHCl_3 -MeOH 9:1 + gota de de NH_4OH); punto de ebullición : 45-50°C / 0,1 mmHg; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,40-2,38 (m,4H), 2,05-2,15 (m,2H), 2,44 (s,3H), 2,47 (bs,1H,NH), 2,64-3,30 (m,6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 28,16; 30,65; 37,30; 43,69; 45,84; 55,57; 63,98; 66,69.

35 EJEMPLO 3

Síntesis del 3-propionil-9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1] nonano

A una solución en diclorometano anhidro (18 ml) de 9-metil-3,9-diazabicyclo [4.2.1]nonano obtenido en el Ejemplo 2 (0,63 g), enfriado a una temperatura de 0°C, se le añade una solución de anhídrido propiónico (2,1 ml) en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla obtenida, se calienta, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, ésta se enfría a la temperatura ambiente, se alcaliniza con una solución acuosa de NaOH al 40% en peso, y se deja bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla de esta forma obtenida, se extrae con diclorometano; la fase orgánica, se separa, se anhidrifica con sulfato sódico, y se evapora. Se obtienen 0,88 g del compuesto 3-propionil-9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (3a), en forma de un aceite de color amarillo claro. El rendimiento productivo, es cuantitativo.



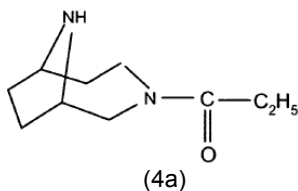
R_f : 0,44 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,16 (t,3H,J=7,4Hz), 1,21-2,38 (m,6H), 2,43 (s,3H), 2,80-2,88 (m,1H), 3,19-3,75 (m,5H), 3,85-4,00 (m,1H), 4,35 (bd,1H,J=14Hz).

60 EJEMPLO 4

Síntesis del 3-propionil-3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonano

A una solución en tolueno (25 ml) de 3-propionil-9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano obtenido en el Ejemplo 3 (0,49 g), bajo atmósfera inerte d argón, se añaden 0,4 ml de 2,2,2-cloroformiato de tricloroetilo y 0,52 g de K_2CO_3 . La mezcla, se calienta a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 16 horas y, a continuación, se enfría a la

temperatura ambiente, se lava con agua y, a continuación, con una solución acuosa de ácido cítrico al 15% y salmuera. Se procede a anhidrificar la fase orgánica recuperada al final de los lavados, sobre sulfato sódico, y el disolvente, se evapora, obteniendo 0,76 g de un aceite de color amarillo (carbamato). El aceite, se disuelve en 25 ml de ácido acético glacial. A la solución de esta forma obtenida, se le añaden 0,82 g de zinc en polvo. La mezcla, se deja en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas y, a continuación, ésta se diluyen con aproximadamente 25 ml de tolueno y, finalmente, se evapora bajo la acción del vacío. El residuo, se disuelve en un mínimo volumen de diclorometano, y se extrae, tres veces, con una solución acuosa de ácido cítrico al 15%, en peso. Las fases acuosas, se lavan con diclorometano y, a continuación, ésta se alcalinizan, con una solución concentrada de NH_4OH , y se extraen, otra vez, con diclorometano. La fase orgánica, se anhidrifica sobre sulfato sódico, y se evapora el disolvente, para obtener 0,28 g del compuesto 3-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (4a), como un aceite de color amarillo claro.

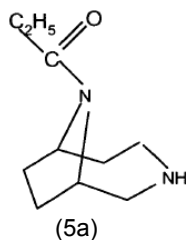


Rendimiento productivo: 62%; Rf: 0,15 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,25-2,00 (m,6H), 2,06 (bs, 1H,NH), 2,20-2,48 (m,2H), 2,75-2,85 (m,1 H), 3,25-4,03 (m,4H), 4,39 (bd,1 H,J=14Hz).

EJEMPLO 5

Síntesis del 9-propionil-3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonano

Se procede a calentar 0,5 g del compuesto 3-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano obtenido en el Ejemplo 4, a una temperatura de 110°C , durante un transcurso de tiempo de una hora. El residuo, se purifica mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(CH_2Cl_2 -MeOH 8:2), obteniendo 0,21 g del compuesto 9-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (5a)

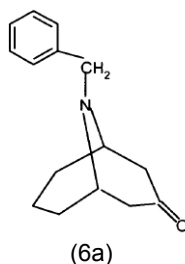


Rendimiento productivo: 42%; Rf: 0,17 (CH_2Cl_2 -MeOH 8:2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,20-2,65 (m,9H), 2,46 (bs, 1H,NH), 2,70-3,10 (m,3H), 4,13-4,30 (m,1 H), 4,60-4,73 (m,1 H).

EJEMPLO 6

Síntesis del 9-bencil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ona

A una solución en agua (400 ml) de pentanodial (84,5 g) y clorhidrato de and bencilamina (36,3 g), enfriado a una temperatura de 0°C , se le añaden 30,8 g de ácido 1,3-acetondicarboxílico. Se procede, a continuación, a añadir 70 ml de una solución acuosa de acetato sódico al 10%. La mezcla obtenida, se deja en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de una hora, y a continuación, se calienta, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a una temperatura de 50°C . Se procede, a continuación, a acidificar la mezcla, a un valor pH de 2, con un 10%, en peso, de una solución acuosa de HCl y, a continuación, ésta se lava con éter dietílico. El pH, se lleva a un valor de 6, con bicarbonato sódico y, la fase acuosa, se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos, se anhidrifican sobre sulfato sódico, y, el disolvente, se evapora, para obtener 38,5 g del compuesto 9-bencil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ona (6a), como un sólido ligeramente coloreado.



Rendimiento productivo: 78%; punto de ebullición: 165-169°C / 0,2 mm Hg; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,49-1,59 (m, 6H), 2,26 (d,2H,J=19Hz), 2,76 (dd,2H, J=8 y 19Hz), 3,28-3,49 (bs,2H), 3,91 (s,2H), 7,22-7,46 (m,5H).

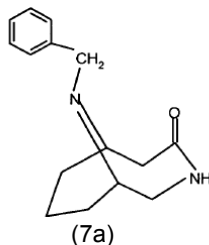
EJEMPLO 7

5

Síntesis de la 10-bencil-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]decan-4-ona

A una solución de 9-bencil-9-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ona (0,5 g) en cloroformo (4,4 ml), enfriado a una temperatura de -5°C , se le añade 1 ml de H_2SO_4 concentrado, mediante procedimiento de goteo, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura a un nivel por debajo de 15°C . Se procede, a continuación, a añadir lentamente NaN_3 (0,28 g), en pocas cantidades, cada vez, de tal forma que se evite el que, la temperatura de reacción, exceda de un nivel 35°C . A continuación, se procede a calentar, a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas; la mezcla obtenida, se vierte sobre un recipiente que contiene aproximadamente 200 ml de hielo. Se añade K_2CO_3 sólido, con objeto de tener un valor pH fuertemente cristalino. Se forma una emulsión, a la cual se le añaden 25 ml de una solución acuosa de KOH, al 60. Ésta se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos y, a continuación, se filtran las sales formadas, y se efectúa una extracción con cloroformo. La fase orgánica, se anidrifca sobre sulfato sódico y, el disolvente, se evapora, para obtener 0,50 g de 10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-4-ona (7a,) como un sólido claro.

20



25

Rendimiento productivo: 95%; R_f : 0,42 (CHCl_3 -MeOH 97:3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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,1 H), 7,20-7,40 (m,5H).

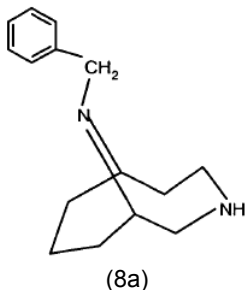
30

EJEMPLO 8

35 Síntesis del 10-bencil-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]decano

A una suspensión de LiAlH_4 (0,19 g) en THF anhidro (9 ml), enfriado a una temperatura de 0°C , mantenida bajo una atmósfera inerte de argón, se le añade, mediante procedimiento de goteo, una solución del 10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-4-ona obtenido en el Ejemplo 7 (0,50 g) en THF (4 ml). La mezcla, se deja en régimen de agitación a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 14 horas. La mezcla, se enfría, a continuación, a una temperatura de 0°C , se añaden lentamente aproximadamente 0,9 ml de H_2O , dejándola, a continuación, bajo régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. El precipitado obtenido, se filtra, bajo la acción del vacío, y se lava con diclorometano. El filtrado, se evapora, e aceite obtenido, se disuelve en diclorometano, la solución, se anidrifca con sulfato sódico y, el disolvente, se evapora, para proporcionar 0,47 g del compuesto 10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (8a).

45



50

55

Rendimiento productivo: cuantitativo; R_f : 0,62 (CH_2Cl_2 -MeOH 8:2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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).

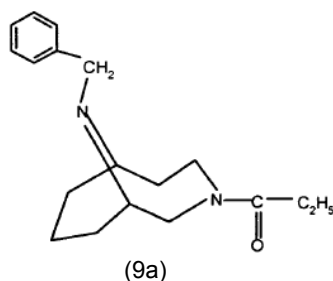
60

EJEMPLO 9

Síntesis del 10-bencil-3-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1] decano

65 A una solución de 10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]-decano obtenido en el Ejemplo 8 (0,63 g) en diclorometano

anhidro (18 ml), enfriado a una temperatura de 0°C, se le añade anhídrido propiónico (1,27 ml) disuelto en diclorometano anhidro (5 ml). La mezcla, se calienta a reflujo, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, se enfría a la temperatura ambiente, se alcaliniza con una solución acuosa de NaOH al 40% y se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se extrae con diclorometano, la fase orgánica, se separa, se anhidrifica sobre sulfato sódico, y se evapora. Se obtienen 0,73 g del compuesto 10-bencil-3-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (9a), como un aceite amarillo de color amarillo claro.

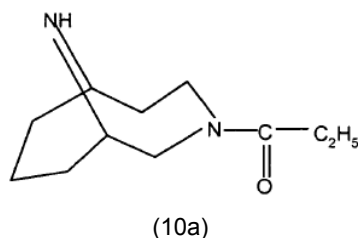


Rendimiento productivo: 94%; R_f : 0,55 (AcOEt-ligroína 6:4); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,05-1,30 (m,3H), 1,38-2,13 (m,8H), 2,20-2,46 (m,2H), 2,82-3,18 (m,2H), 3,38-3,65 (m,3H), 3,72-4,00 (m,3H), 7,15-7,40 (m,5H).

EJEMPLO 10

Síntesis del 3-propionil-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]decano

Se procedió a hidrogenar una solución en EtOH (39 ml) de 10-bencil-3-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano obtenido en el Ejemplo 9 (2,40 g), a 45 psi y a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 19 horas en presencia de Pd/C 10% (0,89 g). La mezcla, se filtró sobre celite y, el catalizador, se lavó con EtOH. La solución, se concentró, para obtener 1,60 g de aceite ligero, correspondiente al compuesto 3-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (10a).

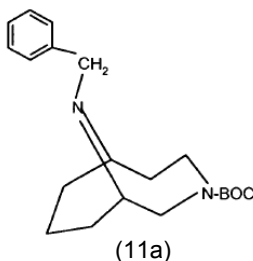


Rendimiento productivo: 97%; R_f : 0,15 (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,35-2,09 (m,8H), 2,38 (q,2H, J=7,4Hz), 2,68-2,83 (m,2H), 3,06-3,96 (m,5H).

EJEMPLO 11

Síntesis de 10-bencil-3-BOC-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano

A una solución de bicarbonato de di-tert.-butilo (BOC) en THF (1,38 g de BOC_2O en 12 ml de THF), enfriado a una temperatura de 0°C, se le añade una solución de 10-bencil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano obtenido en el Ejemplo 8 (0,97 g) en THF (8 ml). La mezcla, se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, se calienta a la temperatura ambiente y se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La solución obtenida, se diluyó con Et_2O y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10% y, a continuación, con salmuera. La fase orgánica, se anhidrificó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo obtenido, se purificó mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (ligroína/ Et_2O 9:1). Se obtienen 1,11 g del compuesto 10-bencil-3-BOC-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (11a), como un aceite incoloro.



Rendimiento productivo: 80%; R_f : 0,48 (ligroína/Et₂O 9:1); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1,18-2,15 (m,8H), 1,46 (s,3H), 1,50 (bs,6H), 2,80-3,00 (m,1H), 3,05-3,22 (m,1H), 3,23-3,90 (m,4H), 3,92 (s,2H), 7,20-7,50 (m,5H).

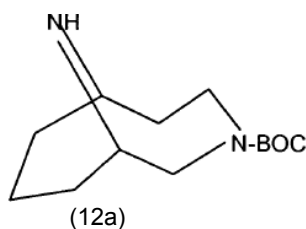
EJEMPLO 12

5

Síntesis del 3-BOC-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]-decano

Una solución de 10-bencil-3-Boc-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]decano obtenido en el Ejemplo 11 (3,50 g) en EtOH (52 ml), experimentó hidrogenación a 45 psi y a una temperatura de 30°C, durante un transcurso de tiempo de 19 horas en la presencia de Pd/C 10% (1,13 g). Al final, la mezcla, se filtró sobre celite y, el catalizador, se lavó con EtOH. Se procedió, a continuación, a concentrar la solución. Se obtienen 2,44 g de un aceite ligero, correspondiente al compuesto 3-BOC-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (12a).

15



20

Rendimiento productivo: 96%; R_f : 0,55 (CHCl₃-MeOH 9:1); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1,38-2,00 (m,8H), 1,48 (s,9H), 2,30 (bs,1H), 3,05-3,42 (m,4H), 3,60-3,88 (m,2H).

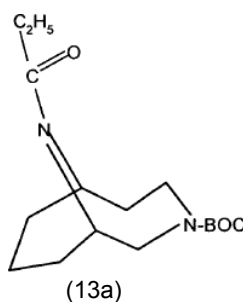
25

EJEMPLO 13

Síntesis del 3-BOC-10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1] decano

A una solución en diclorometano anhidro (8 ml) de 3-BOC-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano obtenido en el Ejemplo 12 (0,34 g), enfriado a una temperatura de 0°C, se le añade anhídrido propiónico (0,66 ml) disuelto en diclorometano anhidro (3 ml). La mezcla, se calienta a reflujo durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, ésta se enfría a la temperatura ambiente y, después, se alcaliniza con una solución acuosa de NaOH al 40% y se deja en régimen de agitación, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se extrae con diclorometano, la fase orgánica, se separa, se anhidrifica sobre sulfato sódico y se evapora, para proporcionar 0,32 g de un aceite incoloro correspondiente al 3-BOC-10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1] decano (13a).

40



45

50

Rendimiento productivo: 76%; R_f : 0,32 (ligroína-AcOEt 7:3); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1,17 (t,3H,J=8,8Hz), 1,44 (s,3H), 1,48 (s,6H), 1,50-2,60 (m,11H), 2,90-3,20 (m,3H), 3,82-4,40 (m,1 H), 4,73-5,17 (m,1 H).

EJEMPLO 14

55

Síntesis del 10-propionil-3,10-diazabicyclo-[4.3.1]decano

A una solución en diclorometano (7 ml) del 3-BOC-10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1] decano obtenido en el Ejemplo 13 (0,32 g), enfriado a una temperatura de 0°C, se le añade ácido trifluoroacético (0,83 ml) en 3 ml de diclorometano. La mezcla, se deja en régimen de agitación, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Se procede, a continuación, a evaporar el disolvente y, el residuo, se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y, a continuación, se trata con CH₂Cl₂. La fase orgánica, se separa, se anhidrifica sobre sulfato sódico, y se evapora. Se obtienen 0,21 g de un aceite ligero, correspondiente al compuesto 10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (14a).

65



15 Rendimiento productivo: cuantitativo; R_f : 0,20 (CH_2Cl_2 -MeOH 8:2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 1,17 (t,3H, $J=7,2\text{Hz}$), 1,31-2,60 (m,11H), 1,84 (bs,1H), 2,76-3,12 (m,3H), 3,92-4,40 (m,1H), 4,71-5,17 (m,1H).

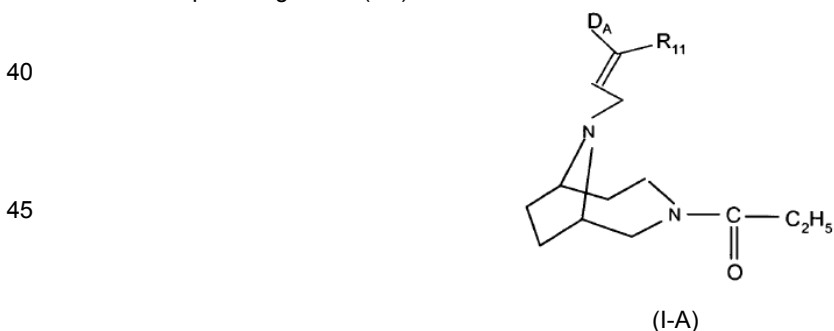
EJEMPLO 15

20 Procedimiento general para preparar compuestos de 3-propionil-9-alkila-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (I-A)

Se procede a calentar, a reflujo, y durante un transcurso tiempo de 24 horas, una mezcla formada por el compuesto 3-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (4a) obtenido en el Ejemplo 4 (0,6 mmoles), K_2CO_3 (0,72 mmoles), acetona (7 ml) y el cloruro orgánico (0,72 mmoles) de la fórmula general (II-A):



35 en donde, D_A y R_{11} , tienen los significados reportados en la Tabla 1. Se procede, a continuación, a enfriar a la temperatura ambiente, se filtra el sólido formado, y éste se evapora con acetona. Se purifica el residuo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(CH_2Cl_2 /acetona 8:2) obteniendo los compuestos 3-propionil-9-alkil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos de las fórmulas I-Aa hasta I-Ad, como aceites, caracterizados por la siguiente estructura química general (I-A):



55 En la Tabla 1, para cada uno de los compuestos sintetizados I-Aa, I-Ab, I-Ac y I-Ad, se indica: D_A , R_{11} , rendimiento productivo en porcentaje (Rendimiento productivo %), el punto de fusión, en grados centígrados (punto de fusión en $^{\circ}\text{C}$) de las correspondientes sales de fumaratos, la fórmula empírica la longitud de onda (λ) de la banda de RI, correspondiente al grupo $-\text{C}(\text{O})-$, los grupos significativos del análisis de $^1\text{H-NMR}$ en CDCl_3 ($^1\text{H-NMR}$ δ ppm).

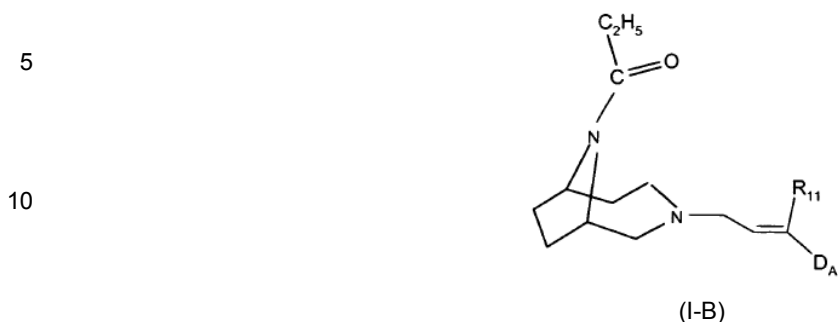
EJEMPLO 16

Procedimiento general para preparar 3-alkil-9-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos (I-B)

60 El mismo procedimiento descrito en la preparación de los 3-propionil-9-alkil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos (Ejemplo 15), es el que se utilizó para la preparación de los 3-alkil-9-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos, mediante la utilización del compuesto 9-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (5a) obtenido en el Ejemplo 5, en lugar del compuesto 3-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (4a). Se procedió a hacer reaccionar el compuesto (5a), con los cloruros orgánicos de la fórmula general (II-A) (véase el Ejemplo 15), en donde, D_A y R_{11} , tienen los valores reportados en Tabla 1. En la Tabla, se reportan los compuestos 3-alkil-9-propionil-3,9-diazabicyclo [4.2.1]-

65

nonanos de las fórmulas I-B: I-Ba, I-Bb, I-Bc y I-Bd, los cuales se han sintetizado mediante este procedimiento. Éstos se encuentran en la forma física de aceites, y se caracterizan mediante la estructura química general (I-B).

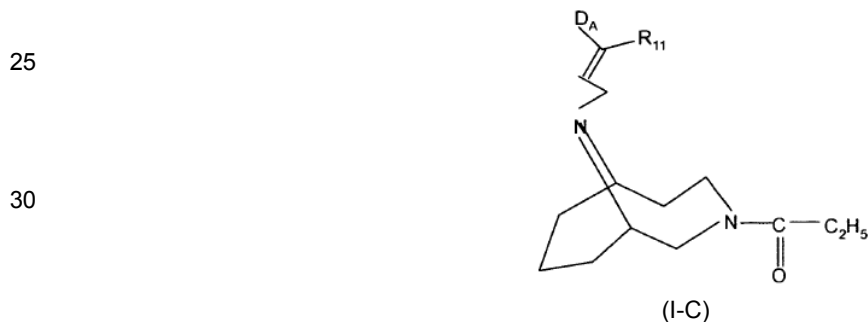


15

EJEMPLO 17

Procedimiento general para la preparación de 3-propionil-10-alkil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decanos (I-C)

20 El mismo procedimiento descrito en Ejemplo 15, es el que se utilizó, para la preparación de los compuestos 3-propionil-10-alkil-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decanos, los cuales se caracterizan mediante la siguiente estructura química general (I-C):



35 Con respecto al Ejemplo 5, en este caso, en la síntesis, se utiliza el compuesto 3-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (10a) obtenido en el Ejemplo 10, en lugar del 3-propionil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (4a). Los compuestos de la fórmula general I-C, se han sintetizado mediante la utilización de los cloruros orgánicos de la fórmula general (II-A), véase el Ejemplo 15, en donde, DA y R11, tienen los significados reportados en la Tabla 1, para cada uno de los compuestos sintetizados en concordancia con este procedimiento: I-Ca, I-Cb, I-Cc.

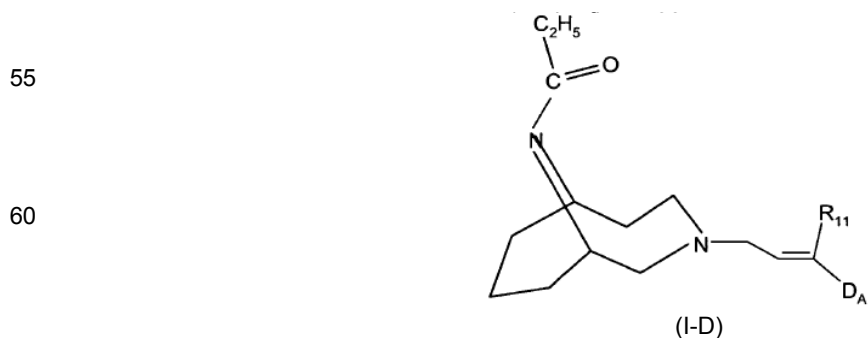
40

EJEMPLO 18

Procedimiento general para la preparación de 3-alkil-10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decanos (I-D)

45 Se procede a llevar a cabo el mismo procedimiento descrito para la preparación de 3-propionil-9-alkil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanos (Ejemplo 15), mediante la utilización del compuesto 10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decano (14a) obtenido en el Ejemplo 14, en lugar del compuesto 3-propionil-3,9-diazabicyclo-[4.2.1]nonano (4a). Los cloruros orgánicos utilizados, son aquéllos de la fórmula general (II-A), en donde, DA y R11, tienen los significados reportados en la Tabla 1. Los compuestos obtenidos 3-alkil-10-propionil-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decanos, tienen la fórmula (I-D) y tienen la forma física de aceites.

50



65

Los siguientes compuestos: I-Da, I-Db y I-Dc, se reportan en la Tabla.

Tabla 1

5

Ejemplo	R ₁₁	D _A	Rendimiento productivo	Punto de fusión (°C)	Fórmula (Análisis)	IR λ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR δppm
(I-Aa)	CH ₃	Fenilo	30	230-232	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O (C,H,N)	1658	1,16 (t,3H,J=7,4Hz), 1,20-2,50 (m,7H), 2,04 (s,3H), 2,79 (dd, 1H,J=2,6 e 13,2Hz), 3,18-4,03 (m, 5H), 3,35 (d,2H,J=6,2Hz), 4,40 (bd,1H,J=12,4Hz), 5,88 (t, 1H,J=6,0Hz), 7,15-7,50 (m,5H)
(I-Ab)	CH ₃	3,4-dicloro- metilo	31	188-189	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O (C,H,N)	1660	1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,20-2,53 (m,7H), 2,00 (s,3H), 2,81 (bd, 1H,J=12,8Hz), 3,12-4,04 (m, 7H), 4,38 (bd,1H,J=12,2Hz), 5,88 (t,1H, J=6,0Hz), 7,23 (d, 1H,J=9,0Hz), 7,38 (d,1H, J=8,2Hz), 7,46 (s,1H)
(I-Ac)	CH ₃	4-Cl-naftilo	76	97-101	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O (C,H,N)	1650	1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,36-1,88 (m,8H), 2,08 (s,3H), 2,71-2,87 (m,1H), 3,18-4,24 (m,6H), 4,43 (d,1H,12,0Hz), 5,44-5,78 (m, 1H), 7,36-8,42 (m,6H)
(I-Ad)	Fenilo	Fenilo	27	176-177	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O (C,H,N)	1659	1,13 (t, 3H,J=7,4Hz), 1,20-2,46 (m,7H), 2,77 (dd, 1H,J=2,6 y 12,8Hz), 3,10-4,00 (m, 5H), 3,22 (d,2H,J=6,6Hz), 4,34 (bd, 1H,J=12,2 Hz), 6,20 (dt,1H, J=2,2 e 6,8Hz), 7,00-7,46 (m, 10H)
(I-Ba)	CH ₃	Fenilo	39	228-230	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O (C,H,N)	1644	1,16 (t,3H,J=7,4Hz), 1,40-3,04 (m,12H), 2,04 (s,3H), 3,24 (d, 2H,J=6,6Hz), 4,02-4,18 (m, 1H), 4,55-4,75 (m,1H), 5,83 (t, 1H,J=6,6Hz), 7,20-7,50 (m,5H)
(I-Bb)	CH ₃	3,4-dicloro- metilo	29	186-188	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O (C,H,N)	1643	1,16 (t,3H,J=7,6Hz), 1,40-2,83 (m,12H), 2,00 (s,3H), 3,23 (d, 2H,J=6,6Hz), 4,05-4,25 (m, 1H), 4,55-4,75 (m,1H), 5,83 (t, 1H,J=6,2Hz), 7,20 (dd,1H, J=2,2 and 8,6Hz), 7,38 (dd,1H, J=1,2 and 8,4Hz), 7,45 (d,1H, J=2,0Hz)
(I-Bc)	CH ₃	4-Cl-naftilo	50	95-99	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O (C,H,N)	1650	1,22 (t,3H,J=7,4 Hz), 1,20-2,00 (m,8H), 2,19 (s,3H), 2,19-2,92 (m,4H), 3,30 (d,2H,J= 7,4 Hz), 4,22-4,32 (m,1H), 4,58-4,68 (m,1H), 5,79 (m,1H), 7,14-8,33 (m,6H)
(I-Bd)	Fenilo	Fenilo	41	184-186	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O (C,H,N)	1642	1,15 (t,3H,J=7,4Hz), 1,40-2,82 (m,12H), 3,10-3,22 (m,2H), 4,04-4,28 (m,1H), 4,55-4,75 (m,1H), 6,15 (t,1H,J=6,6Hz), 7,10-7,47 (m,10H)
(I-Ca)	CH ₃	Fenilo	64	106-108	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O (C,H,N)	1640	1,18 (t,3H,J=7,6Hz), 1,20-2,55 (m,10H), 2,07 (s,3H), 2,87-4,34 (m,8H), 5,75-5,92 (m,1H), 7,10-7,43 (m,5H)
(I-Cb)	CH ₃	3,4-dicloro- fenilo	67	184-185	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O (C,H,N)	1655	1,18 (t,3H,J=7,6Hz), 1,20-2,54 (m,10H), 2,02 (s,3H), 2,83-4,13 (m,8H), 5,69-6,01 (m,1H), 7,17-7,53 (m,3H)

(Continuación Tabla 1)

Ejemplo	R ₁₁	D _A	Rendimiento productivo	Punto de fusión (°C)	Fórmula (Análisis)	IR λ (cm ⁻¹)	¹ H-NMR δ ppm
(I-Cc)	Fenilo	Fenilo	68	137-139	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O (C,H,N)	1660	1,15 (t,3 H, J =7,6Hz), 1,20 - 2,49 (m,10H), 2,87- 4,06 (m,8H). 6,05-6,23 (m,1H), 7,08-7,44 (m, 10H)
(I-Da)	CH ₃	Fenilo	64	144-146	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O (C,H,N)	1650	1,17 (t,3H,J=7,6Hz), 1,34-3,00 (m,14H), 2,03 (s,3H), 3,15-3,23 (m,2H), 3,80-4,38 (m,1H), 4,60-5,17 (m,1H), 5,76-5,95 (m,1H), 7,02-7,53 (m,5H)
(I-Db)	CH ₃	3,4-dicloro-fenilo	58	175-176	C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O (C,H,N)	1660	1,17 (t,3H,J=6,2Hz), 1,18-2,95 (m,14H), 1,99 (s,3H), 3,15-3,24 (m,2H), 3,80-4,40 (m,1H), 4,62-5,11 (m,1H), 5,72-5,92 (m,1H), 7,14-7,47 (m,3H)
(I-Dc)	Fenilo	Fenilo	52	169-170	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O (C,H,N)	1634	1,14 (t,3H,J=7,4Hz), 1,25-2,57 (m,12H), 2,57 - 2,86 (m,2H), 3,12 (dd,2H,J=1 6 y 5,6Hz), 3,80-4,32 (m,1H), 4 64-5,13 (m, 1 H), 6,16 (t,1H,J=6,0Hz), 7,10-7,40 (m,10H)

EJEMPLO 19

5

Afinidad hacia los receptores opioidérgicos μ , δ , k

Se procedió a evaluar la afinidad de los compuestos sintetizados en los ejemplos precedentes, hacia los receptores opioidérgicos m, δ , k, in vitro, mediante estudios de unión radio-receptoriales, con la utilización del procedimiento que se reporta abajo, a continuación.

10

La técnica de unión receptoral, permite establecer el hecho de si un compuesto específico se une a un receptor particular, y con cual afinidad y especificidad.

15

Con objeto de evaluar la afinidad de un compuesto específico hacia un receptor particular, es necesario el enfrentar (en una forma particular del tejido, en donde, aquéllos receptores específicos, se encuentran presentes) el compuesto a ensayar, con a un compuesto marcado con un marcador radioactivo, con una afinidad conocida. La propiedad del compuesto de ensayo, para desplazar el compuesto radioactivo, proporciona un índice de la afinidad del compuesto, para la unión a ese receptor específico. El valor de radioactividad encontrado en el complejo receptor – compuesto, permite, adicionalmente, el calcular con una gran precisión, la cantidad de compuesto unido al receptor. Mediante este procedimiento, es por lo tanto posible el identificar rápidamente la afinidad de un nuevo compuesto, hacia un receptor específico y determinar así, de este modo, su actividad farmacológica. Procediendo a repetir el mismo diseño experimental, es posible evaluar la afinidad del compuesto hacia otras clases de receptores y, así, de este modo, establecer su grado de especificidad.

20

La técnica de unión receptoral, aparte de utilizarse para el rastreo de nuevas moléculas con afinidad farmacológica, puede proporcionar una información de utilidad sobre posibles cambios del nivel receptoral, correlacionado, por ejemplo, con una prolongada exposición de los fármacos y / o a patologías determinadas. En estas situaciones, de hecho, pueden acontecer cambios en la cantidad de los receptores presentes, o cambios conformacionales, los cuales modifican la afinidad de los agonistas o antagonistas, con consecuencias en la función normal de los receptores en sí mismos.

25

La experimentación, se llevó a cabo en concordancia con las instrucciones correspondientes a las líneas de guía de la Comunidad Europea, para la experimentación animal (EEC n. 86/609), mediante la utilización de animales de laboratorio (ratones macho del tipo CD1 Charles River Italy, Calco, LC, Italia), alojados 20 en una jaula, bajo condiciones estándar de estabulación (correspondientes a una temperatura 22±2°C y una humedad relativa del 60%, y luz artificial, con un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas). La alimentación y el agua, se encontraban disponibles ad libitum.

30

35

Los experimentos de unión, se llevaron a cabo correspondientemente en concordancia con los procedimientos que se facilitan abajo, a continuación.

40

Receptores k: se utilizaron ratones macho CD1, que pesaban 20 – 25 g. Los animales, se sacrificaron mediante dislocación cervical y se procedió a diseccionar rápidamente el cerebro completo (excluyendo el cerebelo) y éste se

5 mantuvo en hielo. El tejido, se homogeneizó en 40 volúmenes (peso / peso) de tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), mediante un dispositivo del tipo Ultra-Turrax y, a continuación, éste se centrifugó durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a 48.000 x g, en una centrífuga, y se mantuvo a una temperatura de 4°C. El sobrenadante resultante, se suspendió otra vez en el mismo tampón, y se incubó, a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, en un baño que permanecía bajo oscilación. Al final de la incubación, la suspensión, se centrifugó a 48.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, los gránulos, se suspendieron otra vez, en 10 volúmenes de tampón Tris –CHI. El experimento de enlace o unión, se llevó a cabo en un volumen de 1 ml, a la temperatura de 25°C, con aproximadamente 800 – 1000 µg de proteínas por muestra. La incubación, se llevó a cabo durante un transcurso de tiempo de 60 minutos, en presencia de diferentes concentraciones del ligando ³H-U 69,593 (41,7 Ci/mmol). La unión no específica, se determinó en presencia de U69593 (10 µM). La incubación, se paró mediante filtrado rápido, por mediación de un instrumento de filtrado (Brandell®, Gaithersburg, MD, USA) mediante la utilización de filtros GF/C (Whatman®).

15 Receptores µ y δ: los experimentos, se llevaron a cabo, correspondientemente en concordancia con el procedimiento descrito por parte de Unterwald (1995), mediante la utilización de ratones macho CD1, que pesaban 20 – 25 g, alojados a razón de 20 por jaula, bajo condiciones estándar de estabulación (correspondientes a una temperatura 22±2°C y una humedad relativa del 60%, y luz artificial, con un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas). Después del sacrificio, se procedió a extraer, rápidamente, el cerebro total (excluyendo el cerebelo) de los animales. Los tejidos de esta forma obtenidos, se homogeneizaron rápidamente mediante Polytron®, en 50 volúmenes de tampón Tic-CHI (50 mM), pH 7,4 y, el homogeneizado, se centrifugó, a 48.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 4°C. Los gránulos resultantes, se suspendieron en 50 volúmenes del mismo tampón y, las suspensión, se incubó, a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, en un baño mantenido bajo oscilación, de tal forma hacer más sencilla la separación de los opioides endógenos, de los receptores. Al final de la incubación, se procedió a centrifugar las suspensiones, a 48.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 4°C y, los gránulos resultantes, se suspendieron en el tampón Tris HCl (50 mM), pH 7,4. La suspensión obtenida de las membranas cerebrales, se utilizó para los tests de ensayo de unión.

30 El experimento de unión, se llevó a cabo en un volumen de 2 ml, a una temperatura de 25°C, con 50 – 100 µg de proteínas en cada muestra; la incubación, se realizó en transcurso de tiempo de 50 minutos, en presencia de 1 nM [³H]-DAMGO (54,5 Ci/mmol) ó 1 nM [³H]-DPDPE (45 Ci/mmol), respectivamente, para el estudio de los receptores µ y δ.

35 La unión no específica, se determinó en presencia de naloxona (10 µM). Para trazar las curvas de competición, se utilizaron por lo menos ocho concentraciones diferentes de cada compuesto. Como compuesto de referencia, se utilizó morfina, a unas concentraciones correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁵ M.

40 La incubación, se interrumpió mediante filtrado rápido, con filtros GF/B (Whatman®), por mediación de un instrumento de filtrado (Brandell®, Gaithersburg, MD, USA). Los filtros, se lavaron tres veces con 5 ml de tampón Tris- HCl, frío (50 mM), pH 7,4.

45 La radioactividad, se determinó mediante un centelleador en fase líquida (Tricarb® 2100, Packard, Meridien, IL, USA), mediante la utilización de tres ml de fluido de centelleo (Ultima Gold MV, Packard, Meridien, IL, USA).

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

50 La afinidad de los compuestos hacia los receptores µ, δ y k, se ha expresado en términos de Ki.

Los resultados de los experimentos de unión, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Afinidad de los compuestos de la invención, hacia los receptores opioidérgicos µ, δ y k (valores de afinidad, expresados como Ki)			
Compuesto (Ejemplo)	K _i µ (nM)	K _i δ(nM)	K _i k(nM)
I-Aa	5.7 ± 1.0	425 ± 25	55 ± 25
I-Ab	7.0 ± 1.5	867 ± 44	100 ± 5
I-Ac	56.7 ± 13	2000 ± 250	2500 ± 125

(Continuación Tabla 2)

Afinidad de los compuestos de la invención, hacia los receptores opioidérgicos μ , δ y κ (valores de afinidad, expresados como K_i)			
Compuesto (Ejemplo)	$K_i \mu$ (nM)	$K_i \delta$ (nM)	$K_i \kappa$ (nM)
5 I-Ad	10.7 ± 0.3	142 ± 25	103 ± 7
I-Ba	8.3 ± 1.2	933 ± 33	900 ± 100
I-Bb	4.1 ± 0.35	850 ± 58	393 ± 23
10 I-Bc	68.3 ± 10.9	$>5,000$	$>10,000$
I-Bd	20.7 ± 2.33	333 ± 5	1133 ± 186
I-Ca	17.0 ± 1.3	1667 ± 166	410 ± 10
15 I-Cb	4.25 ± 0.3	1117 ± 216	425 ± 38
I-Cc	3.16 ± 0.6	187 ± 29.7	40 ± 0.1
I-Da	40 ± 2.8	3875 ± 125	1467 ± 317
20 I-Db	17.5 ± 1.4	3250 ± 166	1167 ± 120
I-Dc	23.3 ± 1.6	1688 ± 312	1933 ± 233

25

Ejemplo 20

30

Se procedió a disolver 0,05 g del compuesto de la fórmula I-Ca. obtenido en el Ejemplo 17, en 1,95 gramos de Miglyol® 812S (de la firma Sasol). La fase acuosa, se calentó a una temperatura de 70°C, y, a esta temperatura, ésta se añadió, mediante procedimiento de goteo, y en régimen de agitación (a razón de 1 gota / segundo) a una solución acuosa de 1 g de tensioactivo no iónico, Solutol® HS15 (de la firma Basf) en 7 ml de agua destilada, también mantenida a la temperatura de 70°C. Ésta se dejó en régimen de agitación, de un turboemulsionador del tipo ultrarrax Politron (10.000 revoluciones por minutos, con una sonda de 7 mm), durante un transcurso de tiempo de 15 minutos. Se obtuvieron 10 g de emulsión.

35

La emulsión, se transfirió a un cilindro de vidrio, mantenido a una temperatura de 4°C. Después de un transcurso de tiempo de una hora, la emulsión, se calienta a una temperatura de 25°C.

40

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

Mygliol® 8126 (aceite):	19,5%
Solutol® HS15 (tensioactivo):	10%
Agua:	70%
Compuesto I-AC	0,5%

45

La emulsión, no muestra separación de fases, durante un transcurso de tiempo de por lo menos cinco días a partir de la preparación, si ésta se mantiene a una temperatura de 25°C.

50

EJEMPLO 21

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

55

Se procede a solubilizar 0,05 gramos del compuesto de la fórmula I-Cb (principio activo) obtenido en el Ejemplo 17, en una mezcla de 1,46 g de Miglyol® 812S (de la firma Sasol) y 0,48 g de Imwitor® 308 (de la firma Sasol). Se realiza un calentamiento, a una temperatura de 70°C. A continuación, la fase aceitosa, se añade, mediante procedimiento, bajo régimen de agitación, mediante la utilización del mismo dispositivo que el del ejemplo precedente, a una solución de 1 g del tensioactivo no iónico Solutol HS15 (de la firma BASF), en 7 ml de solución fisiológica (fase acuosa), mantenida a la temperatura de 70°C.

60

Al final, la emulsión, se enfría a una temperatura de 4°C y, a continuación, ésta se calienta a una temperatura de 25°C, de la forma que se describe en el ejemplo precedente. Se obtienen 10 g de la emulsión.

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

	Miglyol® 812S (aceite):	14,6%
5	Imwitor® 308 (aceite):	4,9%
	Solutol® HS15 (tensioactivo):	10%
	Fase acuosa:	70%
	Principio activo:	0,5%

- 10 La emulsión, no muestra separación de fases, durante un transcurso de tiempo de por lo menos cinco días a partir de la preparación, si ésta se mantiene a una temperatura de 25°C.

EJEMPLO 22

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

Se procede a solubilizar 0,05 gramos del compuesto de fórmula I-Da (principio activo) obtenido en el Ejemplo 18, en una mezcla de 1,45 g de aceite de soja (grado farmacéutico) y 0,48 g de Imwitor® 308 (de la firma Sasol). Se calienta a una temperatura de 60°C. A continuación, la fase única, se añade, lentamente, mediante procedimiento de goteo, y bajo régimen de agitación, mediante la utilización del mismo dispositivo que el del Ejemplo 20, a una solución de 2,5 g del copolímero de bloque, que comprende cadenas de polioxietileno y polioxipropileno Lutrol® F1327 (de la firma Basf) en 6 ml de solución fisiológica (fase acuosa), mantenida a la temperatura de 60°C.

- 20 Al final, la emulsión, se enfría a una temperatura de 4°C y, a continuación, ésta se calienta a una temperatura de 25°C, de la forma que se describe en el ejemplo precedente. Se obtienen 10 g de la emulsión.

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

	Aceite de soja (aceite):	14,5%
30	Lutrol® F127	25%
	Fase acuosa:	60%
	Principio activo:	0,5%

- 35 La emulsión, no muestra separación de fases, durante un transcurso de tiempo de por lo menos cinco días a partir de la preparación, si ésta se mantiene a una temperatura de 25°C.

EJEMPLO 23

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

Se procedió a disolver 10 mg del compuesto I-Aa obtenido en el Ejemplo 15 y 100 mg de copolímero PLA-PLGA 50 : 50, que tenía un peso molecular medio de 40.000-75.000, comercializado por la firma Sigma Aldrich, en 4 ml de acetato de etilo. La solución orgánica obtenida, se emulsionó en 8 ml de una solución acuosa al 5%, en peso, de Solutol® HS15 (de la firma Basf), procediendo a un tratamiento, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, con un turboemulsionador del tipo ultraturrax Politron (10.000 revoluciones por minuto, con una sonda de 7 mm).

El disolvente orgánico (acetato de etilo), se eliminó a continuación, de la emulsión, procediendo a calentar a una temperatura de 50°C en un evaporador rotativo. Se forma una dispersión acuosa de partículas de PLA-PLGA, que contiene el compuesto I-Aa. La dispersión acuosa, se somete a tres ciclos de lavado, procediendo a centrifugar con tubos de ensayo de centrifuga del tipo AMICON, que tienen una membrana con un corte del peso molecular de 1000.000. Cada ciclo de lavado, se llevó a cabo a una velocidad angular de 4.000 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, añadiendo, cada vez, 15 ml de agua destilada, en la sección superior del tubo de ensayo, en donde se encuentran las partículas.

- 55 Al final de los lavados, la dispersión acuosa de las partículas, se liofilizó, bajo las siguientes condiciones: -40°C de temperatura, a una presión de 5×10^{-2} mbar, durante un transcurso de tiempo de 24 horas.

Las partículas obtenidas, se caracterizaron mediante ambas, la microscopia electrónica de transmisión (TEM) y mediante espectroscopia de correlación de fotones (PCS). Los diámetros medios de partícula para las partículas, resultaron ser de 90 ± 2 nm, en el caso de la TEM, y de 126 ± 5 nm, en el caso de la PCS.

El contenido de principio activo englobado en las partículas, se determinó mediante la solubilización en diclorometano, de una cantidad conocida de la muestra obtenida y, a continuación, analizando, mediante espectrofotómetro UV / visible, la solución orgánica obtenida. La cantidad de compuesto I-Aa, determinada en la muestra liofilizada de nanopartículas, era igual a un porcentaje del 70% de aquél inicialmente solubilizado en acetato

de etilo.

EJEMPLO 24

5 Preparación de partículas de polilactato-poliglicolato que contiene los compuestos de la fórmula (I)

Se procedió a repetir el procedimiento reportado en el Ejemplo 23, pero mediante la utilización de:

- 10
- el compuesto I-Da, obtenido en el Ejemplo 18, en lugar del compuesto I-Aa,
 - como compuesto orgánico, diclorometano, en lugar de acetato de etilo,
 - como tensioactivo, alcohol polivinílico, en lugar e Solutol® HS15.

La caracterización de las partículas obtenidas después de la liofilización y las etapas de lavado, en el Ejemplo precedente, proporcionó los siguientes resultados:

- 15
- diámetro medio de partícula de 100 ± 20 nm (TEM): 146 ± 5 nm, (PCS)
 - la cantidad de principio activo contenido en las partículas, es igual a un porcentaje del 60% de aquél inicialmente solubilizado en diclorometano.

20 EJEMPLO 25

Preparación de partículas lipídicas que contienen los compuestos de la fórmula (I)

25 Se procedió a mezclar 50 ml del compuesto I-Ca, obtenido en el Ejemplo 17, con 1 g de tripalmitina (DINASAN® 116, de la firma Sasol), a una temperatura de 70°C. Se procedió, a continuación, a emulsionar la fase aceitosa, a la misma temperatura de 70°C, con una solución acuosa de 4 g de Solutol®, en 60 ml de agua destilada (60 ml), mediante agitación, por mediación de un turboemulsificador del tipo Ultraturrax Politron, a una velocidad angular de 8.000 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. La emulsión obtenida, se llevó a la

30 temperatura ambiente, con la formación de una dispersión de lípidos a base de agua, (tripalmitina), que contenía el compuesto I-Ca, solubilizado mediante el tensioactivo Solutol® HS15. Se procedió, a continuación, a someter la dispersión, a 4 ciclos de tratamiento, en un aparato del tipo Microfluidics 110S (homogenizador a alta presión), a una presión de 120 psi.

35 La dispersión obtenida, se caracterizó mediante espectroscopia de correlación de fotones (PCS). Los diámetros medios de partícula determinados, para las partículas de lípidos, resultaron ser de 180 ± 7 nm.

40 La dispersión acuosa, se sometió a tres ciclos de lavado, procediendo a centrifugar con tubos de ensayo de centrífuga, del tipo AMICON, con membranas de 100.000 con un corte del peso molecular de 1000.000. Cada ciclo de lavado, se llevó a cabo a una velocidad angular de 4.000 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, añadiendo, cada vez, 15 ml de agua destilada, en la sección superior del tubo de ensayo, en donde se encuentran las partículas.

45 Al final de los procesos de lavado, la dispersión acuosa de las partículas, se sometió a liofilización, bajo las siguientes condiciones: -40°C de temperatura, a una presión de 5×10^{-2} mbar, durante un transcurso de tiempo de 24 horas.

50 El contenido de principio activo incorporado en las partículas, se determinó mediante la solubilización en diclorometano, de una cantidad conocida de la muestra obtenida y, a continuación, analizando, mediante espectrofotómetro UV / visible, la solución orgánica obtenida. La cantidad de compuesto I-Ca, determinada en la muestra liofilizada de las nanopartículas, era igual a un porcentaje del 50% de aquél inicialmente solubilizado tripalmitina.

EJEMPLO 26

55 Preparación de partículas de polialquilcianoacrilatos que contienen los compuestos de fórmula la (I), modificados con cadenas de polioxietileno

a. Preparación de cianoacetato de MePEG (éter metílico de polietilenglicol)

60 La reacción de esterificación del MePEG, se llevó a cabo bajo unas condiciones de atmósfera inerte (Argón). Se procedió a añadir 2,2696 g de dicitclohexil-carbodiimina (DCC) y 50 ml de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), previamente disueltos en 5 ml de diclorometano anhidro, a una solución de ácido cianoacético (0,9357 g) y de MePEG (11 g) en 25 ml de diclorometano anhidro. La muestra obtenida, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente. El residuo sólido formado, se separó mediante filtrado, bajo la acción del

65 vacío, y se lavó con diclorometano (3x20 ml). El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida, hasta la

obtención de un producto viscoso, de color amarillo claro. Se procedió, a continuación a realizar una Purificación, mediante cristalización con isopropanol. Después de la recristalización, se obtuvieron 11 g de un sólido de color beige.

5 b. Preparación del cianoacetato de hexadecilo

La reacción de esterificación del hexadecanol, se llevó a cabo en una atmósfera inerte (Argón). Se procedió a añadir 9,9864 g de dicitohexilcarbodiimida (DCC) y 50 mg de 4-(dimetilamino) piridina (DMAP), previamente disuelta en 50 ml de diclorometano anhidro, a una solución de ácido cianoacético (7,4853 g) y de hexadecanol (10,6674 g) en 50 ml de diclorometano anhidro, más 5 ml de acetato de etilo. La muestra obtenida, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas a la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 ml de hexano anhidro. El residuo sólido formado, se separó mediante filtrado, bajo la acción del vacío, y se lavó con n-hexano (70 ml). El filtrado, se concentró bajo la acción de presión reducida, hasta la obtención de un sólido amorfo, de color amarillo. Se procedió, a continuación, a purificarlo, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) (aceite de ligroina / acetato de etilo 9/1). Se obtuvieron así, de este modo, 14 g de un sólido de color blanco.

15 c. Copolimerización

La reacción de condensación de los dos ésteres, se llevó a cabo en atmósfera de Argón. Se procedió a añadir 2 ml de formalina al 37%, peso / volumen, y 1 ml de dimetilamina al 40%, peso / volumen, a la solución de cianoacetato de hexadecilo (1,238 g) y cianoacetato de MePEG cianoacetato (2,067 g) en 10 ml de etanol absoluto y 20 ml de diclorometano anhidro. La reacción, se llevó a cabo, bajo agitación magnética, durante un transcurso de tiempo de 25 horas a la temperatura ambiente. La mezcla obtenida, se concentró, bajo la acción de presión reducida, hasta la obtención de un sólido ceroso, de color amarillo. Éste, se dispersó en agua, se extrajo con diclorometano y, a continuación, se anhidró sobre sulfato sódico, y se secó, bajo presión. Se obtuvieron así, de este modo, 3,4 g de poli(cianoacrilato de MePEG co-cianoacrilato de alquilo).

25 d. Preparación de las partículas

30 Se procedió a disolver 30 mg de poli(cianoacrilato de MePEG co-cianoacrilato de alquilo) y 5 mg del compuesto de la fórmula I-Ca, obtenido en el ejemplo 17, en 6 ml de acetona. La solución orgánica, se añadió, mediante procedimiento de goteo, bajo agitación magnética, a 12 ml de agua destilada. A continuación, el disolvente orgánico, se eliminó mediante evaporación, obteniéndose una dispersión acuosa de nanopartículas. La dispersión acuosa de las partículas, se liofilizó, bajo las siguientes condiciones: -40°C de temperatura, a una presión de 5×10^{-2} mbar, durante un transcurso de tiempo de 24 horas.

Las partículas obtenidas, se caracterizaron mediante ambas, la microscopía electrónica de transmisión (TEM) y mediante espectroscopia de correlación de fotones (PCS). Los diámetros medios de partícula para las partículas, resultaron ser de 150 ± 17 nm, en el caso de la TEM, y de 133 ± 10 nm, en el caso de la PCS.

40 El contenido de principio activo incorporado en las partículas, se determinó mediante la solubilización en diclorometano, de una cantidad conocida de la muestra de partículas y, a continuación, analizando, mediante espectrofotometría UV / visible, la solución orgánica obtenida. La cantidad de compuesto I-Ca, determinada en la muestra liofilizada de nanopartículas, era igual a un porcentaje del 60%, con respecto a aquél inicialmente solubilizado en acetona.

EJEMPLO 27

50 Preparación de partículas de lícitina, con un núcleo líquido

Se procede a mezclar los siguientes componentes, a una temperatura de 70°C : 2,65 g de una solución al 3%, en peso, de NaCl, 1,1 g de Miglyol® 812S, 1,25 g de una mezcla de tensioactivos formada a base de Solutol® HS15 y lécitina de soja (Epikuron 200), en un factor de relación, en peso, de 5:1, 0,005 g del compuesto de la fórmula I-Ca obtenido en el Ejemplo 17. La fase aceitosa de esta forma obtenida, mantenida a una temperatura de 70°C , se añadió, mediante procedimiento de goteo (a razón de una gota/segundo), mantenida a una temperatura de 4°C , y bajo un régimen de agitación continua, mediante la utilización de un equipo del tipo Ultraturax Politron®, a una velocidad angular de 7.000 revoluciones por minuto. Después de la adición de la microemulsión, la dispersión con las partículas formadas, se dejó en régimen de agitación, a una temperatura de 4°C , durante un transcurso de tiempo adicional de 15 minutos. Se procedió, a continuación, a sonificar (tratar por ultrasonidos) la muestra, durante un transcurso de tiempo de 1 hora y, a continuación, ésta se filtró, con filtros de PTFE de 0,45 micrómetros, con objeto de eliminar cualquier residuo.

65 La partículas, se separaron del medio acuoso, con los filtros de centrifuga del tipo "Amicon® Ultra" (corte de 100.000 MWCO –peso molecular -), procediendo a realizar cuatro ciclos de lavado (durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una velocidad angular de 4.000 revoluciones por minuto, a una temperatura de 4°). Al final de los

ciclos de lavado, las partículas, se dispersaron otra vez, en agua, y se sonicaron, durante un transcurso de tiempo adicional de 24 horas. La dispersión de partículas acuosas, se sometió a liofilización, bajo las siguientes condiciones: temperatura: -40°C , presión 5×10^{-2} mbar, tiempo 24 horas.

- 5 Las partículas obtenidas, se caracterizaron mediante espectroscopia de correlación de fotones (PCS). El diámetro medio de partícula, era de 50 ± 7 nm.

10 El contenido de principio activo incorporado en las partículas, se determinó mediante la solubilización en diclorometano, de una cantidad conocida de la muestra de partículas y, a continuación, analizando, mediante espectrofotometría UV / visible, la solución orgánica obtenida. La cantidad de compuesto I-Ca, determinada en la muestra liofilizada de nanopartículas, era igual a un porcentaje del 52%, con respecto a aquél inicialmente solubilizado en acetona.

15 EJEMPLO 28

Evaluación del efecto analgésico

20 Una de las indicaciones terapéuticas más importantes de los compuestos agonistas de los receptores opioidérgicos, es el alivio del dolor. La morfina, es el compuesto de referencia de esta clase de derivados opioidérgicos y, su uso, está recomendado en los caso de un dolor crónico agudo.

25 Con objeto de evaluar las propiedades terapéuticas del compuesto de la fórmula (I), los agonistas de los receptores opioides, en el tratamiento del dolor, se llevaron a cabo dos modelos animales, usualmente utilizados para la evaluación del umbral del dolor, en animales de laboratorio: el test de ensayo de la placa caliente, y el test de ensayo de retirada de la cola, ante un estímulo térmico ("Tail Flick Test").

a. Test de ensayo de la placa caliente

30 Se procedió a evaluar el efecto analgésico, en concordancia con el procedimiento indicado por Ruiu S. et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 306(1) (2003) 363-370), mediante la determinación del tiempo (latencia en segundos), de la respuesta al dolor, en ratones (ratones macho de la raza CD1, de 20 – 25 g de peso), emplazados en una placa mantenida a la temperatura constante de $55.2 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$.

35 En el experimento, se consideraron los siguientes comportamientos, tales como los signos del dolor: levantamiento de las piernas (piernas delanteras o piernas traseras), el lamerse las mismas, correr, etc. Cuando se mostró uno de los siguientes signos, por parte del animal, éste se retiró inmediatamente de la placa caliente, y se registró el tiempo de latencia. Con objeto de evitar lesiones a los tejidos de las piernas, se fijó un tiempo máximo de latencia (corte) de 14 segundos, después del cual, el animal se retiró de la placa, en todos los casos. Los valores obtenidos del experimento, se expresaron, se como MPE% (máximo efecto % posible), en concordancia con la fórmula:

40

$$\text{MPE} = \frac{[\text{Test de ensayo de latencia (segundos)} - \text{Latencia máxima (segundos)}]}{\text{Corte (segundos)} - \text{Latencia básica (segundos)}} \times 100$$

45

50 en donde, el test de ensayo de latencia, es el número de segundos transcurridos, antes de la aparición de signos de dolor, en el animal que está experimentando el tratamiento farmacológico. Mediante latencia básica, se pretende dar a entender los segundos transcurridos, antes de la aparición de los signos de dolor, en el mismo animal, antes de la administración del fármaco.

55 De una forma particular, se analizó la potencia analgésica de los compuestos de las fórmulas I-Aa (obtenida en el Ejemplo 15), I-Cc (obtenida en el Ejemplo 17), y I-Ba (obtenida en el Ejemplo 16), como los formatos correspondientes (obtenidos mediante el tratamiento de los compuestos con ácido fórmico). El soporte, era una solución acuosa, elaborada a base de una solución fisiológica, etanol y Cremophor® EL, en unos factores de relación, en volumen, de: 18,5 : 1,0 : 0,5. El soporte y las formulaciones que contenían los compuestos de la fórmula (I) o morfina con el soporte, se administraron por ruta intraperitoneal (i.p.), en unos volúmenes tales, que garantizaran, al animal, unas dosificaciones de 10 y 20 mg/kg, respectivamente.

60 Como referencias, se utilizaron el soporte y morfina (10 mg/kg).

Con objeto de evaluar la duración del efecto analgésico, se registraron los valores de MPE%, obtenidos a diferentes tiempos (15, 30, 60, 120, 240, 360 minutos), a partir de la administración de las formulaciones de los compuestos de la fórmula (I), y de las referencias. Véase la Tabla 3.

65

b. Test de ensayo de retirada de la cola, ante un estímulo caliente (Tail Flick)

Para este estudio, se utilizaron ratones machos de la raza CD1, que pesaban 20 -25 g. El test de ensayo, consiste en evaluar el tiempo transcurrido entre la exposición de una porción de la cola del ratón (colocado a una distancia de 2 cm, con respecto a la punta de la cola), a una pequeña fuente de calor, y el momento en donde el animal retira la cola de la fuente de calor (Ruiu S. et al. en J. Pharmacol. Exp. Ther.; 306(1) (2003) 363-370). Este intervalo de tiempo, se calculó automáticamente, mediante un experimento específico para el Test de ensayo de retirada de la cola, ante un estímulo caliente ("Instrumento para Tail Flick", Ugo Basile, Italia), equipado con una lámpara infrarroja, como fuente de calor, que puede regularse. El equipo, registra automáticamente el tiempo, durante el cual, la cola del ratón, ha permanecido en contacto con la fuente de calor (tiempo de latencia). Con objeto de evitar las lesiones de los tejidos, se fijó un tiempo máximo de latencia, de 12 segundos, después del cual, la cola del ratón, se retiró, en cualquier caso, de la fuente de calor.

Tal y como se ha descrito para el Test de ensayo de la placa caliente, se procedió a ensayar la potencia analgésica de los compuestos, de las fórmulas I-Aa (obtenida en el Ejemplo 15), I-Cc (obtenida en el Ejemplo 17), y I-Ba (obtenida en el Ejemplo 16), como los formatos correspondientes. El soporte, era el mismo que el que se utilizó para el Test de ensayo de la placa caliente. El soporte y las formulaciones que contenían los compuestos de la fórmula (I) o morfina con el soporte, se administraron por ruta intraperitoneal (i.p.), en las mismas dosificaciones que en el Test de ensayo de la placa caliente.

Como referencias, se utilizaron el soporte y morfina (10 mg/kg).

Con objeto de evaluar la duración del efecto analgésico, se registraron los valores de MPE%, obtenidos a diferentes tiempos (15, 30, 60, 120, 240, 360 minutos), a partir de la administración de las formulaciones de los compuestos de la fórmula (I), y de las referencias. Véase la Tabla 4.

c. Resultados

Los resultados obtenidos en los tests de ensayo de la placa caliente, y de la retirada de la cola ante un estímulo de calor, los cuales se encuentran reportados en las tablas 3 y 4, muestran el hecho de que, los compuestos de la fórmula (I), incrementan, de una forma significativa, el umbral del dolor. De hecho, los valores de MPE% (máximo efecto% posible), dentro de un transcurso de tiempo de 120 minutos, a partir de la administración, son notablemente mayores que aquéllos del correspondiente soporte y, así, de este modo, los compuestos sometidos a tests de ensayo, muestran unas propiedades analgésicas.

Para decirlo de una forma apropiada, se nota que, a los 30 minutos a partir de la administración, el efecto analgésico de los compuestos de la fórmula (I), resultaron ser iguales, o incluso mayores, que aquéllos de la morfina. Adicionalmente, además, de una forma particular, con referencia a la dosis administrada de 20 mg/kg, mediante los test de ensayo, se ha notado el hecho de que se mantiene un efecto analgésico, en el tiempo.

Tabla 3

Resultados del test de ensayo de la placa caliente					
Los valores, en la tabla, corresponden al valor medio de \pm SEM%, para por lo menos 6 animales, para cada grupo experimentado, y punto del tiempo de observación.					
	MPE%				
	30 minutos	60 minutos	120 minutos	240 minutos	360 minutos
Soporte	5 \pm 1,5	-1,7 \pm 0,8	2,8 \pm 1,0	1,0 \pm 1,2	-0,5 \pm 0,7
Morfina (10 mg/kg)	39,2 \pm 4,1	58,5 \pm 8,0	33,6 \pm 4,9	21,0 \pm 3,3	8,5 \pm 2,1
Compuesto I-Aa (10 mg/kg)	49,5 \pm 10,5	25,1 \pm 6,1	6,0 \pm 3,0	3,2 \pm 3,0	4,1 \pm 1,0
Compuesto I-Cc (20 mg/kg)	55,2 \pm 10,5	40,9 \pm 7,8	24,1 \pm 7,3	5,0 \pm 4,0	0,1 \pm 1,1
Compuesto I-Ba (20 mg/kg)	68,9 \pm 7,2	50,5 \pm 11,3	7,0 \pm 2,1	6,0 \pm 2,1	-4,0 \pm 2,0

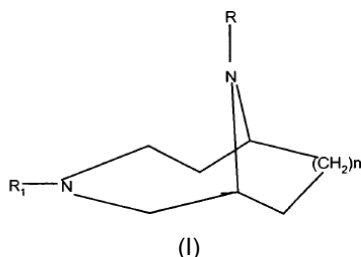
5 Tabla 4

Resultados del test de ensayo de retirada de la cola, ante un estímulo caliente					
Los valores, en la tabla, corresponden al valor medio de \pm SEM%, para por lo menos 6 animales, para cada grupo experimentado, y punto del tiempo de observación.					
MPE%					
	30 minutos	60 minutos	120 minutos	240 minutos	360 minutos
Soporte	2,0 \pm 1,5	-1,0 \pm 0,3	3,0 \pm 1,0	0,5 \pm 1,1	-0,8 \pm 0,8
Morfina (10 mg/kg)	60,2 \pm 9,1	60,5 \pm 6,8	39,6 \pm 4,0	19,1 \pm 3,0	6,1 \pm 1,1
Compuesto I-Aa (10 mg/kg)	65,5 \pm 6,5	20,1 \pm 4,1	10,0 \pm 1,0	3,1 \pm 2,0	-3,0 \pm 0,5
Compuesto I-Cc (20 mg/kg)	80,2 \pm 7,5	52,9 \pm 8,1	42,1 \pm 8,3	14,6 \pm 3,0	0,0 \pm 0,8
Compuesto I-Ba (20 mg/kg)	89,9 \pm 7,0	88,5 \pm 10,3	9,0 \pm 2,5	2,0 \pm 1,1	-2,0 \pm 1,0

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de nonanos y decanos diazabíclicos, que tienen homopiperazina como anillo principal, los cuales tienen afinidad para los receptores opioidérgicos μ y / o δ , y / o k , y / o para la totalidad de las subclases receptoriales de éstos, con una actividad central y / o periférica, de la fórmula (I), las formas isoméricas y sus mezclas, en donde, uno o más átomos del anillo, pueden encontrarse en diferentes formas isotópicas:

10



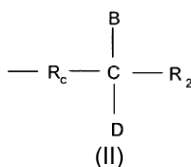
15

en donde,

- n, es un número entero, igual a 1 ó 2,
 - uno de los sustituyentes R y R₁, de los átomos de nitrógeno del anillo diazabíclico, es un grupo -C(O)-R_B, en donde, R_B, es un grupo alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible,
 - el otro sustituyente, de entre R y R₁, se selecciona de entre los siguientes grupos (II) a (X):

25

estructura (II):



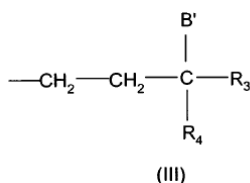
30

en donde,

- R_c, es una cadena alifática C₃-C₁₀, alifática, saturada, lineal o ramificada, cuando sea posible.
 - B, es un grupo seleccionado entre hidrógeno, isotiocianato, CN, OR', C(O)OR', C(O)R', C(O)NR'R'', NR'R'', R' y R'', iguales o diferentes el uno con respecto al otro, seleccionándose entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, cicloalquilo C₁-C₇, arilo ó heteroarilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible,
 - D y R₂, iguales o diferentes la una con respecto a la otra, son sustituyentes seleccionados de entre:
 - hidrógeno, con la condición de que, en la fórmula (II), por lo menos uno de los sustituyente, entre B, D y R₂, sea diferente de hidrógeno,
 - alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible,
 - arilo ó heteroarilo
 - cicloalquilo C₃-C₁₅,

fórmula (III):

50



55

en donde,

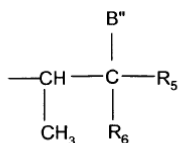
B', es igual a B, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,
 R₃, es hidrógeno, ó un sustituyente alquilo, arilo, heteroarilo, ó cicloalquilo, tal y como se ha definido para R₂,
 R₄, tiene los siguientes significados:

- alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible,
 - cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N,
 - allí en donde, B' y R₃, no sean ambas hidrógeno, R₄, tiene los significados adicionales de arilo o heteroarilo,

fórmula (IV):

65

5

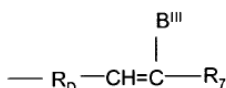


(IV)

en donde,

- 10 - B'', tiene el mismo significado que B', de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,
 - R₅, tiene el mismo significado que R₃, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,
 - R₆, tiene el mismo significado que R₄, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, o ésta en un arilo ó heteroarilo,

15 fórmula (V):



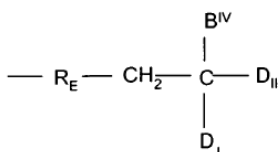
(V)

en donde:

- 20
 25 - R_D, es una cadena alifática C₂-C₈ bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible,
 - B''' y R₇, iguales o diferentes la una con respecto a la otra, tienen el mismo significado que R₂, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, con la condición de que, B''' y R₇, no sean ambas hidrógeno,

fórmula (VI)

30



(VI)

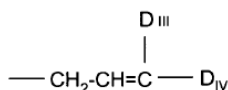
en donde:

- 40 - R_E, es una cadena alifática C₂-C₈, insaturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible.
 - B''', tiene el mismo significado que B, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba,
 - D_I y D_{II}, tienen los mismos significados que R₂, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, entre B''', D_{II} y D_I, sea diferente de hidrógeno,

45

fórmula (VII):

50



(VII)

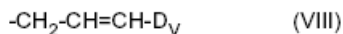
en donde,

55

- D_{III} y D_{IV}, iguales o diferentes la una con respecto a la otra, tienen el mismo significado que R₂, de la forma que ésta se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al hidrógeno

fórmula (VIII):

60



- 65 en donde, D_{IV}, los mismos significados que R₄, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al arilo ó al heteroarilo,

fórmula (IX):



en donde, R_F , es una cadena alifática C_2-C_8 , bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y R_8 , tiene los mismos significados que R_2 , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo el significado hidrógeno, para R_8 ,

10 fórmula (X):



en donde, R_9 , tiene los significados de R_4 , de la forma que se ha definido anteriormente, arriba, pero excluyendo al arilo o al heteroarilo.

20 2.- Compuestos, según la reivindicación 1, en donde, el sustituyente B, en la fórmula (II), es un grupo seleccionado entre OR' , $C(O)OR'$, $C(O)R'$, $C(O)NR'R''$, $NR'R''$ y R' y / ó R'' , se seleccionan entre cicloalquilo C_3-C_{15} , que contiene, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N, arilo y heteroarilo, y en donde, cada cicloalquilo, arilo y heteroarilo, se encuentran opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , lineal, o ramificado, cuando sea posible.

25 3.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, D y / o R_2 , en la fórmula (II), tienen el significado de alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado cuando sea posible, encontrándose, el citado alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, el uno con respecto al otro, seleccionados de entre hidróxido, halógeno, CN, cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo, heteroarilo, en donde:

30 - cicloalquilo, contiene, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N.

- cicloalquilo C_3-C_{15} , arilo y heteroarilo, se encuentran opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , lineales, o ramificados, cuando sea posible.

35 4.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 – 3, en donde, D y / o R_2 , en la fórmula (II), tiene el significado de cicloalquilo C_3-C_{15} , que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S y N, en donde, C y / o R_2 , en la fórmula (II) y / ó R_6 , en la fórmula (IV), son arilo, heteroarilo, cada arilo, heteroarilo, y cicloalquilo, se encuentra opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes grupos, iguales o diferentes, los unos con los otros, seleccionados de entre:

- alquilo C_1-C_{10} , lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN,

45 - cicloalquilo C_3-C_{15} , conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N. encontrándose el cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible,

50 - arilalquilo ó arilo ó heteroarilo, opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , lineales, o ramificados, cuando sea posible.

55 5.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 – 4, en donde, en la fórmula (III), R_4 , tiene el significado de alquilo C_1-C_{10} , lineal o ramificado, cuando sea posible, encontrándose, el alquilo, opcionalmente sustituido, con uno o más grupos, iguales o diferentes los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_{15} , conteniendo, de una forma opcional, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, entre O, S, N, en donde, cada cicloalquilo, arilo o heteroarilo, se encuentra opcionalmente sustituido, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, lineales, o ramificados, cuando sea posible, pudiéndose encontrar, cada arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_7 , alquiltio C_1-C_7 , haloalquilo C_1-C_7 , haloalcoxi C_1-C_7 , lineales, o ramificados, cuando sea posible.

65 6.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 – 5, en donde, en la fórmula (III), cuando R_4 , tiene el significado de

cicloalquilo C₃-C₁₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N, el citado cicloalquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, con uno o más grupos de los siguientes grupos, iguales o diferentes los unos con respecto a los otros: alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros:

- 5 -alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido entre uno o más grupos, iguales o diferentes los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre los siguientes: hidroxilo, halógeno, CN,
 -cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N, pudiéndose encontrar, el citado cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, los citados arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, encontrándose opcionalmente sustituidos, con o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible,
 10 - arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, opcionalmente sustituidos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

7.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 – 6, en donde, en la fórmula (III), B' y R₃, no son ambas hidrógeno y, R₄, puede tener los significados de arilo ó heteroarilo, cada uno de los arilo y heteroarilo, puede encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes grupos, iguales o diferentes el uno con respecto al otro:

- alquilo C₁-C₁₀, lineal, o ramificado, cuando sea posible, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre los siguientes: hidroxilo, halógeno, CN,
 25 -cicloalquilo C₃-C₁₅, conteniendo, opcionalmente, uno o más heteroátomos, seleccionados, de una forma preferible, de entre O, S, N, pudiéndose encontrar, el cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, lineal o ramificado, cuando sea posible, arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, encontrándose opcionalmente sustituidos, los citados arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, con o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible,
 30 - arilalquilo, ó arilo, ó heteroarilo, ó heteroarilalquilo, encontrándose opcionalmente sustituidos, cada uno de estos grupos, con uno o más grupos, iguales o diferentes, los unos con respecto a los otros, seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₇, alquiltio C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, lineales, o ramificados, cuando sea posible.

8.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, en donde, una de las R y R₁, es un grupo –C(O)-R_B, y el otro sustituyente, se selecciona de entre las estructuras de la fórmula (II) a (X), en donde:

- 40 - en la fórmula (II), R_c, es una cadena alifática C₃-C₇, saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y B es hidrógeno,
 - en la fórmula (III), B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, comprende, también, el significado de arilo o heteroarilo, siendo, R₃, diferente de hidrógeno, y siendo, B, igual a hidrógeno,
 45 - en la fórmula (IV), B", es hidrógeno,
 - en la fórmula (V), R_D, es una cadena alifática C₂-C₅, bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R₇, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R₂, con la condición de que, B^{III} y R₇, no sean ambas hidrógeno,
 - en la fórmula (VI), R_E, es una cadena alifática C₂-C₅, insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando sea posible, B^V, es hidrógeno, D_{II} y D_I, tienen el mismo significado que R₂, con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I, sea diferente de hidrógeno,
 50 las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

9.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 - 7, en donde, una, entre R y R₁, es un grupo –C(O)-R_B, siendo, R_B, un grupo alquilo C₁-C₄, lineal o ramificado, cuando sea posible, seleccionándose, el otro sustituyente, de entre las estructuras de la fórmula (II) a (X), en donde:

- en la fórmula (II), R_c, es una cadena alifática C₃-C₇, saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando sea posible, y B es hidrógeno,
 60 - en la fórmula (III), B', es hidrógeno, R₃, es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R₂, en donde, R₄, comprende, también, el significado de arilo o heteroarilo, siendo, R₃, diferente de hidrógeno, y siendo, B, igual a hidrógeno,
 - en la fórmula (IV), B", es hidrógeno,
 - en la fórmula (V), R_D, es una cadena alifática C₂-C₅, bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R₇, iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R₂, con la

condición de que, B^{III} y R_7 , no sean ambas hidrógeno,

- en la fórmula (VI), R_E , es una cadena alifática C_2-C_5 , insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando sea posible, B^{IV} , es hidrógeno, D_{II} y D_I , tienen el mismo significado que R_2 , con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I , sea diferente de hidrógeno,

5 las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

10.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 - 7, en donde, una de las R y R_1 , es un grupo $-C(O)-R_B$, en donde, R_B , es metilo ó etilo, seleccionándose, el otro, de entre las estructuras de la fórmula (II) a (X), en donde:

10 - en la fórmula (II), R_C , es una cadena de alquilo C_3 saturada, bivalente, lineal, o ramificada, cuando ello sea posible, y B es hidrógeno,

- en la fórmula (III), B' , es hidrógeno, R_3 , es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R_2 , en donde, R_4 , comprende, también, el significado de arilo ó de heteroarilo,

15 - en la fórmula (IV), B'' , es hidrógeno,

- en la fórmula (V), R_D , es una cadena alifática C_2-C_5 , bivalente, saturada o insaturada, lineal, o ramificada, cuando sea posible, B^{III} y R_7 , iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen los mismos significados que R_2 , con la condición de que, B^{III} y R_7 , no sean ambas hidrógeno,

20 - en la fórmula (VI), R_E , es una cadena alifática C_3 , insaturada, bivalente, lineal o ramificada, cuando ello sea posible, B^{IV} , es hidrógeno, D_{II} y D_I , tienen el mismo significado que R_2 , con la condición de que, en la fórmula (VI), por lo menos uno de los sustituyentes, de entre D_{II} y D_I , sea diferente de hidrógeno,

las fórmulas (VII) a (X), son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba.

11.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 - 7, en donde, en la fórmula (I), una de las R y R_1 , es un grupo $-C(O)-R_B$, es metilo ó etilo, seleccionándose, el otro sustituyente, de entre las estructuras de las siguientes fórmulas:

25 R_B , es metilo ó etilo, seleccionándose, el otro sustituyente, de entre las estructuras de las siguientes fórmulas:

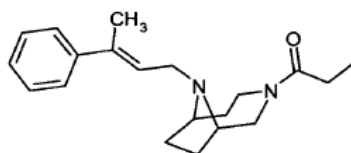
- fórmula (III), en donde, B' , es hidrógeno, R_3 , es un sustituyente seleccionado de entre alquilo, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo, tal y como se ha definido en R_2 , en donde, R_4 , comprende, también, el significado de arilo ó de heteroarilo,

30 - fórmula (VII), en donde, D_{III} y D_{IV} , iguales o diferentes, la una con respecto a la otra, tienen el significado de R_2 , pero excluyendo al hidrógeno,

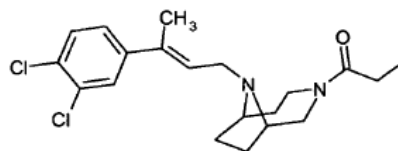
- fórmula (VIII), en donde, D_V , tiene el significado de R_4 , pero excluyendo arilo ó heteroarilo,

- fórmula (X), en donde, R_9 , tiene el significado de R_4 , pero excluyendo arilo ó heteroarilo.

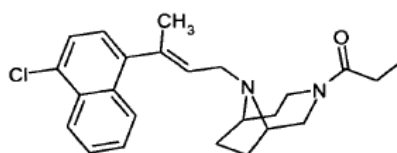
35 12.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 - 11, que tienen las siguientes fórmulas:



(XX)

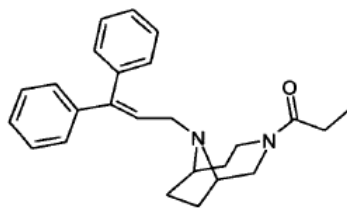


(XXI)



(XXII)

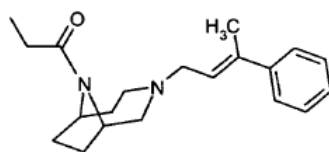
5



(XXIII)

10

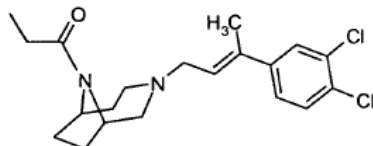
15



(XXIV)

20

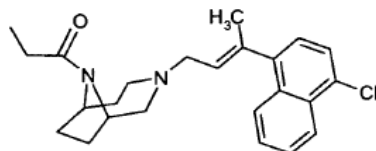
25



(XXV)

30

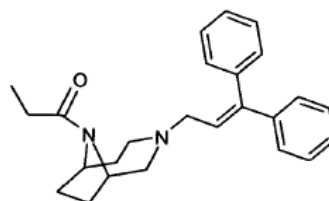
35



(XXVI)

40

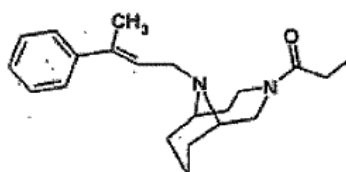
45



(XXVII)

50

55

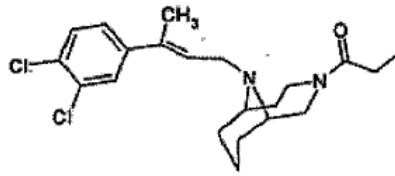


(XXVIII)

60

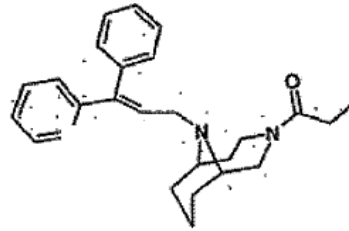
65

5



(XXIX)

10

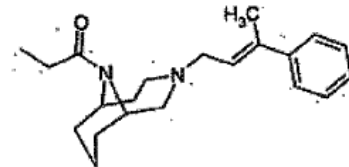


(XXX)

15

20

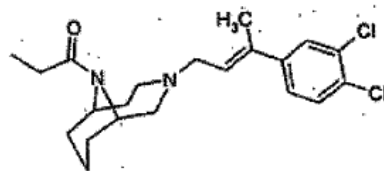
25



(XXXI)

30

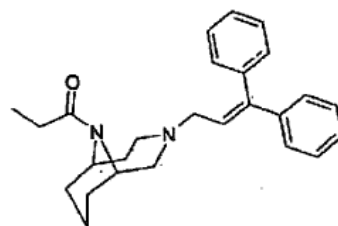
35



(XXXII)

40

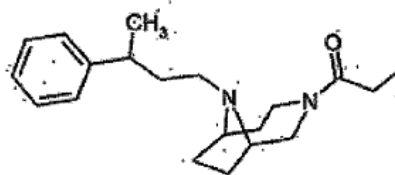
45



(XXXIII)

50

55

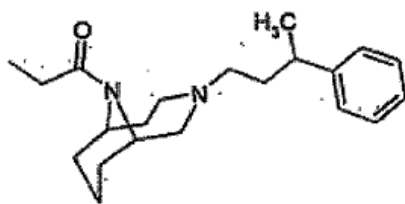


(XXXIV)

60

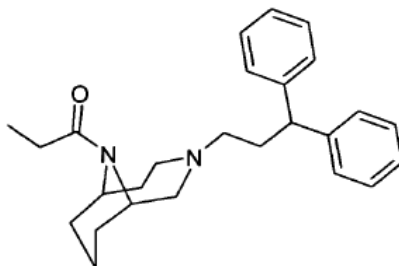
65

5



(XXXV)

10

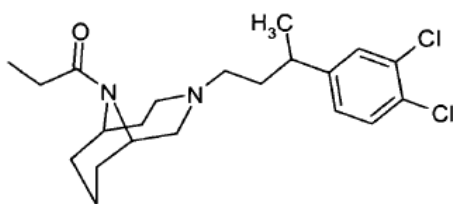


(XXXVI)

15

20

25

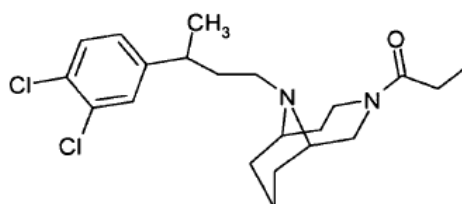


(XXXVII)

30

35

40

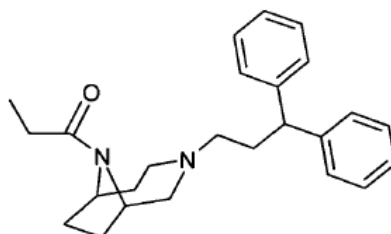


(XXXVIII)

45

50

55

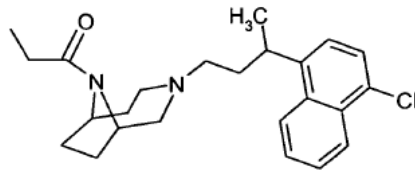


(XXXIX)

60

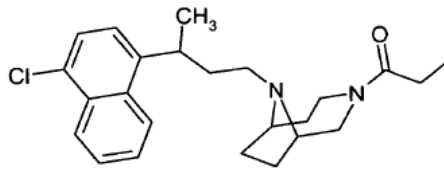
65

5



(XXXX)

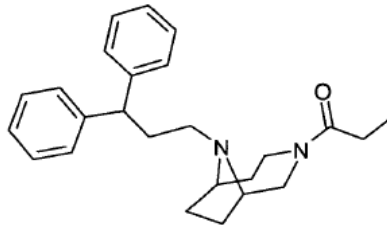
10



(XXXXI)

15

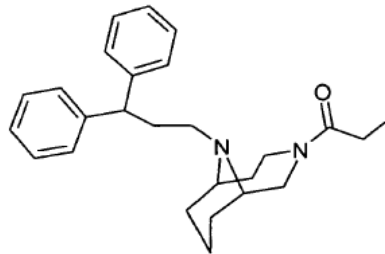
20



(XXXXII)

25

30

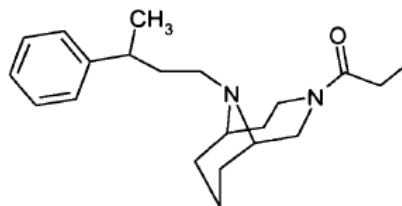


(XXXXIII)

35

40

45

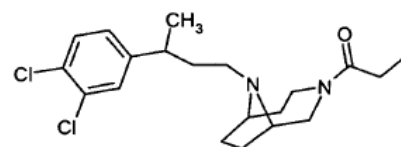


(XXXXIV)

50

55

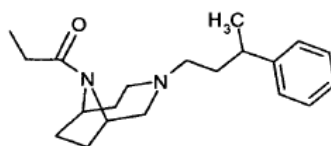
60



(XXXXV)

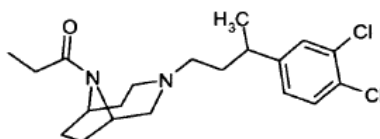
65

5



(XXXXVI)

10



(XXXXVII)

15

20

13.- Hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 – 12.

25

14.- Isómeros cis, trans, isómeros ópticos y las respectivas mezclas de los compuestos según las reivindicaciones 1 – 12.

15.- Un procedimiento para la síntesis de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 – 12, que comprende las siguientes etapas:

30

a) la reacción de un aldehído de la fórmula 2, con una amina de la fórmula 1, en donde, R_g , tiene el significado de metilo o bencilo, y con el ácido 1,3-acetondicarboxílico de la fórmula 3, y la obtención de una cetona bicíclica de la fórmula 4,

b) el tratamiento de la cetona de la fórmula 4, con ácidos inorgánicos, en presencia de una azida, o un derivado de ésta, y la obtención de una aminolactama de la fórmula 5,

35

c) reducción de la aminolactama de la fórmula 5, para obtener la amina diazabicyclica de la fórmula 6,

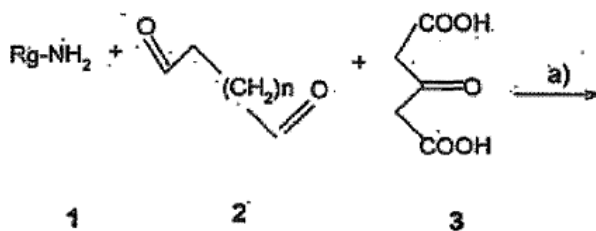
d) acilación de la amina diazabicyclica de la fórmula 6, con un anhídrido de alquilo, o un cloruro de acilo, en donde, en el anhídrido o el cloruro de acilo, la cadena de alquilo, es R_B , tal y como se ésta se ha definido anteriormente, arriba, en la fórmula (I), obteniendo la amida 7, en donde, el sustituyente acilo $-C(O)-R_B$, tiene el significado de R_1 en la fórmula (I),

40

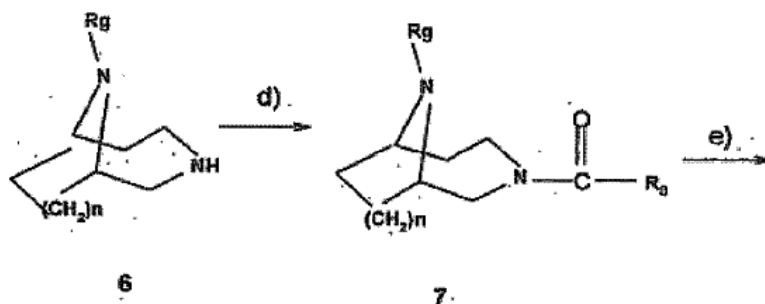
e) la hidrogenación de la amida de la fórmula 7, para la obtención de la fórmula 8,

f) la sustitución del hidrógeno presente en el nitrógeno amínico del compuesto de la fórmula 8, con el sustituyente R, tal y como se define en la fórmula (I), y obtención del compuesto de la fórmula 9.

45



50



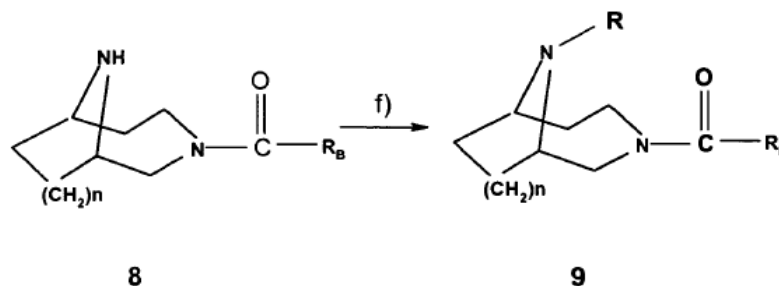
55

60

65

5

10



15

16.- Un procedimiento, según la reivindicación 15, en donde, el compuestos B, de una forma alternativa a la de la etapa f), se hace reaccionar según las siguientes etapas f') y g'):

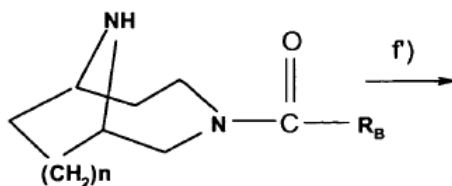
20

f') readaptación térmica de la amida 8 y obtención de los compuestos diazabíclicos 8a, en donde, el sustituyente acíclico -C(O)-R_a del nitrógeno amídico, tiene el significado de R, en la fórmula (I),

g') sustitución del hidrógeno presente en el nitrógeno amínico del compuesto 8a, con el sustituyente R₁, según se define en la fórmula (I), y obtención del compuesto 9a.

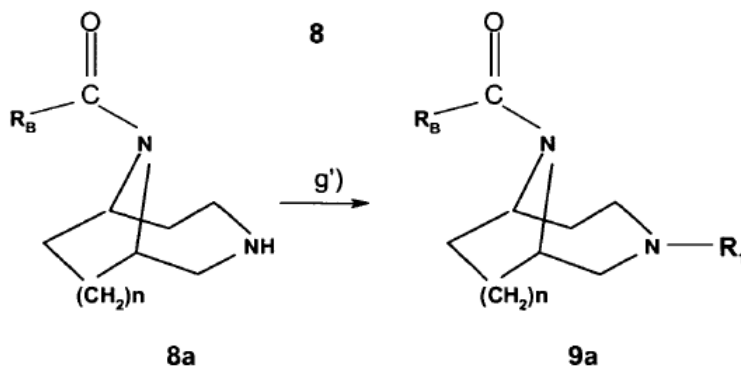
25

30



35

40



50

17.- Un procedimiento para la obtención de los compuestos según las reivindicaciones 1 – 12, en donde, de una forma alternativa a la de las etapas d)-f), se utilizan las siguientes etapas que van desde g) hasta k)_

55

g) protección del átomo de nitrógeno, en la posición 3 de la amina diazabíclica 6, obteniendo el compuesto 10,

h) hidrogenación del compuesto 10, para obtener el compuesto de aminocarbamato diazabíclico 11,

i) acilación de la amina diazabíclica 11, con un anhídrido de alquilo, ó un cloruro de acilo, en donde, en ambos compuestos, la cadena de alquilo, es R_B, de la forma que ésta se define en la fórmula (I), para obtener la amida de la fórmula 12, en donde, el sustituyente acilo -C(O)-R_B, del nitrógeno amídico, tiene el significado de R, en la fórmula (I),

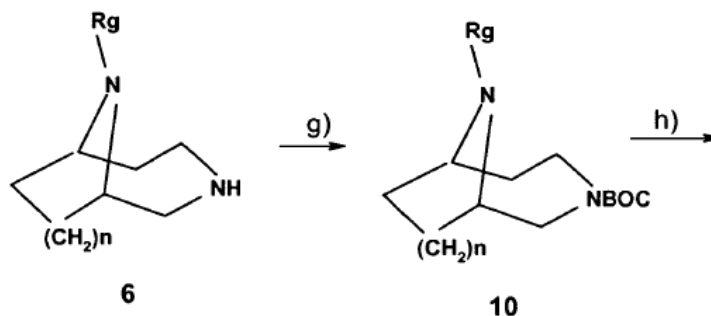
60

j) desprotección del grupo amina, obteniendo el compuesto 8a,

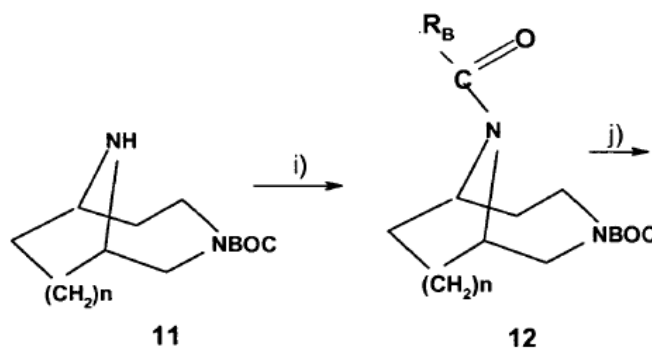
k) obtención del compuesto 9a, mediante la realización de la reacción descrita en g').

65

5



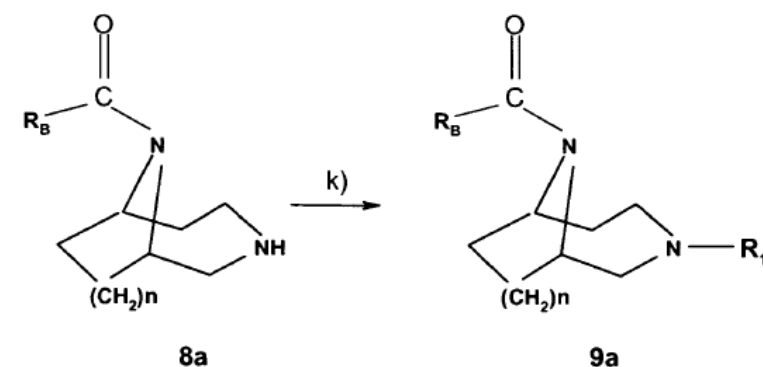
15



20

25

30



35

40

45

18.- Compuestos, según las reivindicaciones 1 – 14, para la preparación de composiciones farmacéuticas, para su uso en la terapia y la profilaxis en mamíferos y en un individuo, de las enfermedades y los trastornos, en donde, se encuentran involucrados los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ y / o sus subclases receptoriales.

50 19.- Composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14.

20.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 19, que comprenden, como % en peso:

55	- compuestos según las reivindicaciones 1 – 14	0,5 – 20%
	- tensioactivos, de una forma preferible, alquilsulfato de sodio	0,05 – 0,5%.
	- agentes disgregantes	2,5 – 10%

60 21.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 19, que comprenden los compuestos según las reivindicaciones 1 – 14, e hidroxipropilmetilcelulosa.

22.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 21, en donde, la hidroxipropilmetilcelulosa, se encuentra presente en el núcleo de las cápsulas o tabletas, y / o en el recubrimiento de las tabletas.

65 23.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 19, en forma de emulsiones del tipo aceite en agua, en

donde, los compuestos según las reivindicaciones 1 – 14, como tales, o solubilizados en una fase orgánica, se dispersan en una fase acuosa, mediante la utilización de uno o más compuestos anfífilicos.

5 24.- Compuestos farmacéuticos, según la reivindicación 23, en donde, los compuestos anfífilicos, se seleccionan entre los tensioactivos y / o polímeros solubles en aceite o en agua, formando, dichos polímeros, estructuras organizadas, tales como agregados, micelas, cristales líquidos y vesículas, en donde, éstos, se encuentran solubilizados.

10 25.- Formulaciones, según las reivindicaciones 23 – 24, que tienen la siguiente composición, (en % en peso):

- compuestos, según una de las reivindicaciones 21 – 14	desde un 0,005 hasta un 20%
- uno o más aceites	desde 0 hasta un 50%
- uno o más compuestos anfífilicos	desde un 0,01 hasta un 50%
- aditivos	desde 0 hasta un 50%

15 siendo, el complemento hasta un porcentaje del 100%, agua o una solución acuosa, salina, opcionalmente tamponada.

20 26.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 19, la cual comprende los compuestos según las reivindicaciones 1 – 14, y micro- y / o nanopartículas de lípidos, o polímeros farmacéuticamente aceptables, encontrándose, dichos compuestos, en el interior y / o en la superficie de las citadas partículas.

25 27.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 26, en donde, las partículas lipídicas, se seleccionan entre aquéllas basadas en ácidos grasos o sus ésteres que tienen un punto de fusión mayor de 40°C, ó mezclas entre ácidos grasos ó ésteres de ácidos grasos, con un punto de fusión mayor de 40°C, y aceites líquidos a la temperatura ambiente, o éstas se encuentran formadas a base de una capa superficial de lecitina de soja, que incluyen un núcleo líquido lipídico.

28.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 26, en donde, los polímeros, son naturales o sintéticos.

30 29.- Composiciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 26 y 28, en donde, los polímeros naturales, son proteínas y polisacáridos.

35 30.- Composiciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 26 y 28, en donde, los polímeros sintéticos, se seleccionan de entre los poliorganofosfocenos, los polianhídridos, las poliamidas, los poliortoésteres, los poli(cianoacrilatos de alquilo), y los poliésteres.

31.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 30, en donde, los polímeros, se seleccionan entre los poli(cianoacrilatos de alquilo), los poliésteres de polilactatos, y los copolímeros de polilactatos / poliglicolatos.

40 32.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 26, en donde, las partículas, se encuentran modificadas, en su superficie, mediante ambas, adsorción químico-física de uno o más modificadores de superficie, y mediante funcionalización química.

45 33.- Composiciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 26 y 32, en donde, los modificadores de superficie, se seleccionan de entre compuestos que comprenden polioxietileno ó cadenas pegiladas, proteínas, anticuerpos, y compuestos que se reconocen mediante receptores específicos expresados al nivel de barreras fisiológicas.

50 34.- Composiciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 25 y 32-33, en donde, los modificadores de superficie, se encuentran directamente enlazados a la estructura principal del polímero o se encuentran covalentemente enlazadas al polímero, mediante enlaces que tienen estructuras principales que comprenden cadenas de alquilo, saturadas o insaturadas, lineales o ramificadas, y / o cadenas aromáticas y / o de polioxietileno.

55 35.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 34, en donde, el enlace, se encuentra formado por cadenas de polioxietileno ó PEG.

36.- Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 – 14, para la preparación de composiciones para la terapia y la profilaxis en mamíferos y en un individuo, de las enfermedades y trastornos, en los cuales se encuentran involucrados los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ y / o sus subclases receptoriales.

60 37.- Uso, según la reivindicación 36, en donde, la enfermedades y los trastornos, son los siguientes: el dolor, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor neuropático, el tratamiento del abuso (tal como, por ejemplo, el abuso de heroína y de cocaína), el alcoholismo, la constipación o restricción, la diarrea y otros trastornos del tracto gastrointestinal, las náuseas, los vómitos, la dermatitis, la obesidad, y otros trastornos conectados con el apetito, la depresión, la dependencia del tabaco (tabaquismo), las disfunciones sexuales, los shocks (postraciones nerviosas), el trauma cerebral, los daños espinales y las patologías y trastornos de los ojos, tales como, por ejemplo, el

glaucoma y la hipertensión intraocular, los tumores, tales como, por ejemplo, el cáncer de pecho.

5 38.- Uso de los compuestos según las reivindicaciones 1 – 14, que comprenden isótopos radioactivos, para la identificación y el marcaje de los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o sus subclases receptoriales, en mamíferos y en un individuo.

39.- Composiciones farmacéuticas, según las reivindicaciones 19 – 35, para su uso en la terapia y la profilaxis en mamíferos y en un individuo, de las enfermedades y trastornos, en los cuales se encuentran involucrados los receptores opioidérgicos μ y / o δ y / o κ , y / o sus subclases receptoriales.